

**RUI CÉSAR DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO "IN VITRO" DA DISSOLUÇÃO  
DE CÁLCULOS BILIARES PELO ÉTER  
METIL *terc*-BUTÍLICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Júlio Cezar Uili Coelho

CURITIBA  
1992

Aos meus pais

"Não se apoderar daquilo que se descobre.  
Nem esconder. Mostrar aos outros. Passar  
adiante..."

(Aníbal M. Machado, *Cadernos de João*)

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Júlio Cezar Uili Coelho, orientador deste trabalho, cujo talento e excepcional capacidade para a pesquisa científica tornaram factível esta produção. Devo-lhe o meu grande respeito e o reconhecimento pela sugestão do tema. Sou especialmente grato por ter-me confiado assunto da sua predileção e pelo seu modo paciente e compreensivo para com as minhas dificuldades. A supervisão atenta e a segurança das suas intervenções foram elementos encorajadores e estimulantes, o que facilitou sobremaneira a minha tarefa.

Ao Prof. Reginaldo Werneck Lopes, responsável direto pela minha iniciação acadêmica como Professor Colaborador do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, a quem espero retribuir com este modesto trabalho. Agradeço particularmente o incentivo e a generosidade dos comentários, assim como o zelo na revisão criteriosa do texto. Posso não ter incorporado todas as sugestões feitas, sem prejuízo da sua crítica mais elevada e fina, e adianto que todas as imperfeições são de minha inteira lavra.

Ao Prof. Milton Munhoz Gleich e à Profa. Glacy Terezinha Zancan, de quem solicitei, por um lado, o profundo conhecimento de química orgânica, e de outro, a renomada experiência em bioquímica, para conferir suporte técnico na aplicação da terminologia especializada. A ambos o meu sincero louvor pela cooperação gentil.

Ao Dr. Luiz Fernando Tullio, a quem devo a delicada tarefa de manipular a maior parte dos procedimentos laboratoriais para a dissolução de cálculos biliares. A colaboração desinteressada e a dedicação inestimável com que participou forneceram estímulo adicional ao meu trabalho, pelo que sou extremamente agradecido.

Ao Prof. Roberto Pirajá Moritz de Araújo, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, e ao Prof. Angelo Luiz Tesser, Chefe do Departamento de Clínica Médica, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, que propiciaram condições para a conclusão deste trabalho, colocando à disposição os recursos materiais e humanos de que necessitei.

As bibliotecárias Suzana Guimarães Castilho, Áurea Maria Costin, Patrícia Munhoz da Rocha e Clarice Siqueira Gusso, da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio no levantamento da literatura e orientação na disposição das citações e referências bibliográficas.

A Direção do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo uso do material e do equipamento indispensáveis a esta pesquisa.

A Assessoria de Comunicação Social do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, especialmente ao técnico audiovisual Claudio Graziani, pela qualidade das fotografias que ilustram o trabalho.

A Izabel Müller e ao Daniel Müller Junior, assessores de informática do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, a quem devo todo o trabalho de transcrição de dados, confecção de gráficos e tabelas e a qualidade do texto impresso.

As secretárias Lúcia Lemiszka e Valéria Knapp, do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela gentileza e atenção em todos os momentos que necessitei de seu auxílio.

A Cristina, minha esposa, e à Sílvia, nossa filha, que sentiram a ausência do esposo e pai em várias ocasiões, minha gratidão especial pela serenidade e compreensão com que acompanharam o desenvolver dessa tarefa. Tenho a certeza de que, sem o seu estímulo e o grande amor que me dedicam, este trabalho jamais seria realizado.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	1
MATERIAIS E MÉTODOS .....	11
RESULTADOS .....	22
1. Cálculos de colesterol .....	23
1.1 Primeiro grupo .....	23
1.2 Segundo grupo .....	23
1.3 Terceiro grupo .....	24
1.4 Quarto grupo .....	24
1.5 Quinto grupo .....	24
2. Cálculos pigmentares .....	36
DISCUSSÃO .....	37
CONCLUSÕES .....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	60

## LISTA DE TABELAS

1	Dissolução dos cálculos de colesterol com 2 mm de diâmetro .....	26
2	Dissolução dos cálculos de colesterol com 4 mm de diâmetro .....	27
3	Dissolução dos cálculos de colesterol com 6 mm de diâmetro .....	28
4	Dissolução dos cálculos de colesterol com 10 mm de diâmetro .....	30
5	Dissolução dos cálculos de colesterol com 20 mm de diâmetro .....	32
6	Número cumulativo de cálculos de colesterol completamente dissolvidos em relação ao tempo de agitação e ao tamanho dos cálculos .....	34



## LISTA DE FIGURAS

1	Cálculos de colesterol .....	13
2	Cálculo de colesterol à secção .....	14
3	Cálculos pigmentares .....	15
4	Tubos de ensaio com cálculos totalmente imersos no solvente .....	17
5	Tubos de ensaio ocluídos com tampões de borracha .....	18
6	Bateria de tubos de ensaio com cálculos de colesterol acoplada ao aparelho homogeneizador .....	19
7	Bateria de tubos de ensaio com cálculos pigmentares acoplada ao aparelho homogeneizador .....	20
8	Redução de tamanho dos dois cálculos de colesterol com 6 mm de diâmetro que não foram completamente dissolvidos .....	29
9	Redução de tamanho dos oito cálculos de colesterol com 10 mm de diâmetro que não foram completamente dissolvidos .....	31

10	Redução de tamanho dos oito cálculos de colesterol com 20 mm de diâmetro que não foram completamente dissolvidos .....	33
11	Aspecto e tonalidade do conteúdo dos frascos após a dissolução dos cálculos de colesterol .....	35

## RESUMO

A eficácia do éter metil terc-butílico, considerado o melhor solvente disponível para cálculos de colesterol, foi avaliada na dissolução de cálculos biliares "in vitro". O objetivo da pesquisa foi determinar o tempo necessário para a dissolução dos cálculos, em relação ao seu tamanho. Foram utilizados para o estudo 50 cálculos de colesterol e 12 cálculos pigmentares de diferentes tamanhos, obtidos de mais de 300 pacientes submetidos a colecistectomia. As amostras foram separadas em dois conjuntos, o de cálculos de colesterol e o de cálculos pigmentares. O conjunto de cálculos de colesterol foi dividido em cinco grupos de dez cálculos cada, de acordo com o seu diâmetro, medindo respectivamente 2 mm, 4 mm, 6 mm, 10 mm e 20 mm. O conjunto de cálculos pigmentares foi dividido em quatro grupos de três cálculos cada, com 1 mm, 2 mm, 3 mm e 4 mm de diâmetro, respectivamente. O teste foi realizado em séries, introduzindo-se os cálculos isoladamente em tubos de ensaio adequados ao seu tamanho. Os tubos foram preenchidos com éter metil terc-butílico em quantidades variáveis, conforme o tamanho dos cálculos. As baterias de tubos de ensaio foram acopladas a um aparelho homogeneizador de uso convencional em laboratórios e agitados a uma velocidade de 12 rpm, de maneira a assegurar o melhor contato possível dos cálculos com o solvente, durante um período de 120 minutos. O processo era interrompido em intervalos de 15 minutos, para a mensuração dos cálculos e a consequente verificação da eficácia do tratamento. O éter metil terc-butílico foi eficaz na dissolução da maioria (80% a 100%) dos cálculos de colesterol com diâmetro inferior a 6 mm, e dissolveu poucos (20%) cálculos com diâmetro superior a 10 mm, em 120 minutos de tratamento. O éter metil terc-butílico não foi eficaz na dissolução de cálculos pigmentares. Concluiu-se que o éter metil terc-butílico é eficaz na dissolução de cálculos biliares de colesterol de pequeno diâmetro e que não dissolve cálculos pigmentares. Somente poucos cálculos de colesterol com diâmetro superior a 10 mm são completamente dissolvidos pelo éter metil terc-butílico em um período de duas horas de tratamento "in vitro".



## INTRODUÇÃO

A litíase biliar é uma doença muito comum, predominante no mundo Ocidental, onde 10% a 15% da população é acometida. Estima-se que sejam encontrados cálculos da vesícula biliar em 25 milhões de americanos e em 5 milhões de ingleses (PORTELLA e CREUZ, 1990, p. 1027). Os cálculos de colesterol representam 70% a 80% desse total (SUTOR e WOOLEY, 1971).

A prevalência da litíase biliar ainda não foi determinada no Brasil. Os estudos epidemiológicos são reduzidos em número e baseados em amostras populacionais heterogêneas (ROCHA, 1977; NAKAIE et al, 1982; LIMA et al, 1990). Uma pesquisa recente em nosso meio concluiu que a prevalência de colelitíase em indivíduos com mais de 20 anos de idade é de 14,8% (COELHO et al, 1991). Estima-se que 12 milhões de brasileiros incluídos nessa faixa etária sejam portadores de cálculos biliares.

A cirurgia permanece como o tratamento preferencial para a maioria dos pacientes com litíase vesicular sintomática. A colecistectomia constitui a cirurgia abdominal mais frequentemente praticada nos Estados Unidos, onde são realizadas cerca de 500.000 cirurgias biliares por ano, a um custo que alcança 2,5% do orçamento destinado à saúde naquele país (GLENN, 1981).

Uma terapêutica clínica dirigida à litíase biliar é objetivo perseguido há muito tempo. Esforços consideráveis foram dispensados

no intuito de se obter modalidade terapêutica genuína e efetiva, capaz de propiciar solução segura aos portadores de colelitíase, evitando a colecistectomia convencional.

Dentre os vários métodos alternativos, a dissolução de cálculos biliares por meio de agentes litolíticos tem merecido interesse crescente. Numerosos produtos foram empregados (BELL, 1983), administrados tanto por via oral como através de infusões diretas no sistema biliar. Entretanto resultados insatisfatórios restringiram a utilidade clínica desses agentes, seja por apresentar dissolução apenas parcial de cálculos ou por causar efeitos colaterais indesejáveis (BELL et al, 1972).

Progressos significativos não ocorreram até as últimas duas décadas. A partir da publicação dos resultados de ensaios com o ácido quenodesoxicólico (DANZINGER et al, 1972), o tratamento de dissolução de cálculos biliares mostrou finalmente ser uma alternativa viável. A aplicação terapêutica oral dos ácidos biliares veio oferecer uma opção de abordagem moderna, não cirúrgica, ao tratamento da litíase vesicular.

O tratamento de dissolução com o ácido quenodesoxicólico não obteve muita popularidade devido aos seus efeitos colaterais (SCHOENFIELD e LACHIN, 1981). Em contraste, o ácido ursodesoxicólico provou ser muito seguro (BACHRACH e HOFMANN, 1982; RODA et al, 1982; TINT et al, 1982; FROMM et al, 1983). Esses estudos comparativos demonstraram que a eficácia colelitolitica dos ácidos biliares parece similar, tanto isoladamente quanto em associação. A eficácia

é baixa, situando-se em torno de 38% (MATON et al, 1982), em um período de tratamento de 6 a 24 meses. A associação pode melhorar esses índices, ao mesmo tempo em que reduz os efeitos colaterais (ROEHRKASSE et al, 1986). Há tendência a recidiva em um número expressivo de pacientes após a suspensão do tratamento (DOWLING, 1983). As informações apontam taxas de recorrência de 10% a 50% em um a cinco anos, com efeito cumulativo de 64% em 12 anos (BOUCHIER, 1988).

A terapêutica clínica de dissolução de cálculos biliares teve expansão considerável recentemente, resultando em avanços importantes. Foram publicadas várias revisões sobre os métodos (FROMM, 1986; FROMM e MALAVOLTI, 1988; CHESLYN-CURTIS e RUSSELL, 1991; HOFMANN et al, 1991; SALEN et al, 1991).

A dissolução de cálculos biliares por contato com solventes orgânicos injetados diretamente no sistema biliar oferece a possibilidade de eliminação rápida de cálculos do interior da vesícula. A utilização desses agentes evita os riscos da anestesia geral, assim como os demais inconvenientes da colecistectomia.

A primeira tentativa de dissolução com esse método foi descrita há um século (WALKER, 1891), empregando éter etílico instilado através de um cateter de colecistostomia. Desde então o uso de solventes orgânicos ficou limitado a pacientes com cálculos dos ductos biliares, utilizando-se como acesso um dreno instalado durante a exploração cirúrgica do ducto colédoco. Foram empregados tanto solventes orgânicos quanto soluções micelares (NEOPTOLEMOS et

al, 1986), progressivamente abandonados pelos riscos e toxicidade proibitivos. Outros fatores contribuíram para o abandono dessa técnica. Provavelmente o maior deles foi o advento da esfincterotomia endoscópica, considerado hoje o procedimento de escolha para o tratamento dos cálculos biliares residuais do colédoco (SALEN et al, 1991).

A terapêutica de dissolução para os cálculos dos ductos biliares tida como preferencial foi a infusão local de mono-octanoína, considerada um excelente solvente de colesterol (THISTLE et al, 1981). Esse produto causa efeitos colaterais por vezes graves (PALMER e HOFMANN, 1986; SHUSTACK et al, 1986; HINE et al, 1988). A dissolução é muito lenta, necessitando infusões repetidas por até 20 dias, em média uma a duas semanas, antes que os cálculos diminuam de tamanho o suficiente para permitir a sua eliminação.

Vários centros de pesquisa dirigiram esforços no sentido de obter dissolução rápida de cálculos biliares através da instilação de um solvente orgânico diretamente no interior da vesícula biliar. Experimentos prévios com o éter dietílico, um poderoso solvente de colesterol, resultou em fracasso. As propriedades químicas desse composto, como a vaporização à temperatura corporal e a formação de gás no trato biliar, além de ser extremamente explosivo, tornaram o seu emprego altamente arriscado.

Recentemente foi obtido um agente mais eficaz, capaz de induzir a dissolução de cálculos tanto da vesícula quanto dos ductos



biliares dentro de horas, com uma segurança comparável à da colecistectomia eletiva (ALLEN et al, 1983a; 1985a; 1985b). Trata-se do éter metil *terc*-butílico<sup>1</sup>, um composto que em contraste com os éteres anestésicos (dietílicos), permanece líquido à temperatura corporal e consegue dissolver cálculos biliares em 4 a 16 horas, sem efeitos colaterais importantes.

O éter metil *terc*-butílico é um poderoso solvente de colesterol, utilizado industrialmente como aditivo de gasolina, com a finalidade de aumentar a sua octanagem. Em laboratórios é usado como solvente cromatográfico (LITTLE et al, 1979). É muito volátil, altamente inflamável e tem odor desagradável.

O éter metil *terc*-butílico tem propriedades farmacocinéticas e toxicidade similares às do éter dietílico.

Esse composto, 2-metil-2-metoxipropano<sup>2</sup>, é um éter alifático de aspecto límpido e claro, odor desagradável e alta capacidade de solubilizar colesterol, efeito rapidamente alcançado em concentrações de 14,4 g/dl (THISTLE, 1984). Se comparado ao éter dietílico, usado como anestésico geral há mais de um século, o éter metil *terc*-butílico é menos volátil. Seu ponto de ebulição é de 55,2° C, em contraste com o do éter dietílico, que vaporiza ao atingir 34,5° C. Essa é a diferença predominante, a qual permite a

<sup>1</sup> Nome radicofuncional

<sup>2</sup> Nome substitutivo

A denominação e a grafia dos compostos orgânicos mencionados neste trabalho obedecem às regras de nomenclatura internacional de química orgânica do original em inglês da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC, 1979, ver REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS), traduzido por Milton M. Gleich e Claudette L. Schneider, "Regras definitivas para a nomenclatura da química orgânica. Seções A, B e C.", Curitiba, 1985 (Obra não publicada).

utilização do éter metil terc-butílico como solvente de contato direto de cálculos biliares.

O éter dietílico tem uma capacidade de expansão volumétrica de 225 vezes, passando quase instantaneamente da forma líquida à gasosa ao atingir a temperatura corporal. Por ser muito volátil e devido a sua grande tendência de formar peróxidos, o éter dietílico tem capacidade substancial de causar explosão. Entretanto o éter metil terc-butílico é relativamente estável e potencialmente explosivo somente em circunstâncias especiais. Seu limite mínimo de capacidade de explosão é de 1,5 a 2 volumes percentuais. Essa concentração é várias vezes maior do que a obtida no volume final de ar expirado, em animais intencionalmente submetidos a doses anestésicas por infusão da substância (LITTLE et al, 1979). Mais de 99% do éter metil terc-butílico é eliminado intacto no ar exalado (BUGLIOSI et al, 1984)

Em animais, o éter metil terc-butílico mostrou níveis de toxicidade aceitáveis (SAVOLAINEN et al, 1985). Os estudos iniciais em humanos foram realizados com grande cuidado e os resultados obtidos mostraram-se encorajadores. Um estudo recente relatou as primeiras experiências com o emprego do éter metil terc-butílico em um número expressivo de pacientes (LEUSCHNER et al, 1991), quando ainda não havia investigação ampla da toxicidade em humanos.

O procedimento de dissolução com esse composto requer técnica relativamente simples. Um cateter é introduzido através de punção direta ou transparietohepática da vesícula e posicionado no seu

fundo. Essa operação é guiada por fluoroscopia ou ultra-som. Após a aspiração completa do conteúdo, são injetados 3 ml a 5 ml do solvente. Em seguida aspira-se e se injeta repetidamente o solvente. As infusões e aspirações são continuadas até que não sejam mais vistos cálculos à fluoroscopia ou à ultra-sonografia (THISTLE, 1990).

A instilação do éter metil terc-butílico no interior da vesícula biliar pode produzir dor local. Sua absorção causa gosto e odor desagradáveis, seguido de náuseas e por vezes vômitos (VANSONNENBERG et al, 1988; SARAYA et al, 1990). O efeito colateral mais importante consiste em anestesia, o que pode deixar o paciente sonolento, enquanto que o mais comum é duodenite (DIPADOVA et al, 1986; MCGAHAN et al, 1988). Também foi descrita dilatação dos ductos biliares (TRITAPEPE et al, 1989). O único efeito colateral sério observado em um paciente foi hemólise e insuficiência renal (PONCHON et al, 1988).

O tratamento de dissolução por contato com o éter metil terc-butílico foi utilizado tanto para cálculos da vesícula biliar (VANSONNENBERG et al, 1986; 1988; WILLIAMS et al, 1990) como para cálculos dos ductos biliares (NEOPTOLEMOS, 1990; SARAYA et al, 1990). Os relatos iniciais indicavam dissolução incompleta de cálculos, em uma percentagem elevada de pacientes. Sugeriu-se a complementação do tratamento com ácido ursodesoxicólico ou com a associação de ácidos ursodesoxicólico e quenodesoxicólico, com mono-octanoína e com ácido etilenodiaminatetraacético (NELSON et al, 1990a), entre outros. Ensaio combinando métodos químicos de

dissolução e técnicas mecânicas de fragmentação sugeriram que a terapêutica com o solvente poderia ser acelerada e elevada ao máximo (SAUERBRUCH et al, 1986). As séries de controle do tratamento à distância são reduzidas, mas alguns resultados mostram-se promissores (GABASIO et al, 1987).

Atualmente o tratamento de dissolução com o éter metil terc-butílico é limitado a pacientes com cálculos biliares sintomáticos e que não tenham evidência de doença hepática, pancreática ou colecistite agudas. Sua principal indicação está afeita a pacientes idosos com risco cirúrgico aumentado ou aos que se recusam a ser operados (MAY, 1988). Há a necessidade de testes de coagulação normais. O colecistograma oral deve ser requisitado para demonstrar a permeabilidade do ducto cístico. A tomografia computadorizada pode ser utilizada para detectar calcificações dos cálculos, o que dificulta ou impede a sua dissolução.

O método pode expandir-se para incluir o tratamento da colecistite aguda (TAZUMA et al, 1988) ou, pela adição ou associação de outros solventes, para tratar cálculos pigmentares (LEUSCHNER et al, 1988c).

A dissolução de cálculos biliares está na dependência de agentes que consigam solubilizar os seus componentes estruturais. Devem ser eficazes na desintegração de colesterol, mucina, pigmentos de bilirrubinato e sais de cálcio. Até o momento são disponíveis solventes desenvolvidos para atuar somente sobre o colesterol (SALEN e TINT, 1989).

O éter metil terc-butílico é considerado o melhor solvente possível para cálculos predominantemente compostos de colesterol (HOFMANN et al, 1991). Os relatos indicam taxas de dissolução de até 96% com o emprego desse produto (THISTLE et al, 1989). Foi demonstrado que o éter metil terc-butílico dissolve cálculos de colesterol "in vitro" até 50 vezes mais rapidamente que a mono-octanoína (ALLEN et al, 1983a).

A dissolução de cálculos biliares está diretamente relacionada ao seu tamanho e composição. O tempo necessário à dissolução de cálculos de colesterol pelo éter metil terc-butílico em relação ao tamanho dos cálculos ainda não foi completamente avaliado. O nosso objetivo no presente trabalho é determinar "in vitro" o tempo de dissolução de cálculos de colesterol e de cálculos pigmentares de diversos tamanhos pelo éter metil terc-butílico.

MATERIAIS E MÉTODOS

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados para o estudo 50 cálculos de colesterol e 12 cálculos pigmentares, obtidos de mais de 300 pacientes submetidos a colecistectomia. Os cálculos foram separados em dois conjuntos, os de colesterol e os pigmentares, de acordo com as suas características morfológicas (MAY, 1988). Os cálculos de colesterol podem ser únicos ou múltiplos e de diversos tamanhos e cores, predominando a coloração castanho-clara (figura 1). À secção, tem aspecto lamelar ou cristalino (figura 2). Os cálculos pigmentares são pequenos, múltiplos e sempre de cor negra (figura 3).

O conjunto de cálculos de colesterol foi dividido em cinco grupos de dez cálculos cada e o conjunto de cálculos pigmentares em quatro grupos de três cálculos cada. Os cálculos foram distribuídos pelos grupos de acordo com o seu diâmetro máximo.

Os grupos de cálculos de colesterol tinham as seguintes dimensões: 2 mm (primeiro grupo), 4 mm (segundo grupo), 6 mm (terceiro grupo), 10 mm (quarto grupo) e 20 mm (quinto grupo). Os grupos de cálculos pigmentares mediam: 1 mm (primeiro grupo), 2 mm (segundo grupo), 3 mm (terceiro grupo) e 4 mm (quarto grupo).

Os cálculos foram introduzidos isoladamente em tubos de ensaio de vidro adequados ao seu tamanho. Para os cálculos menores utilizaram-se tubos com 1,5 cm de diâmetro e capacidade de 10 ml e para os maiores tubos com diâmetro de 3 cm e capacidade de 20 ml.



Figura 1. Cálculos de colesterol.



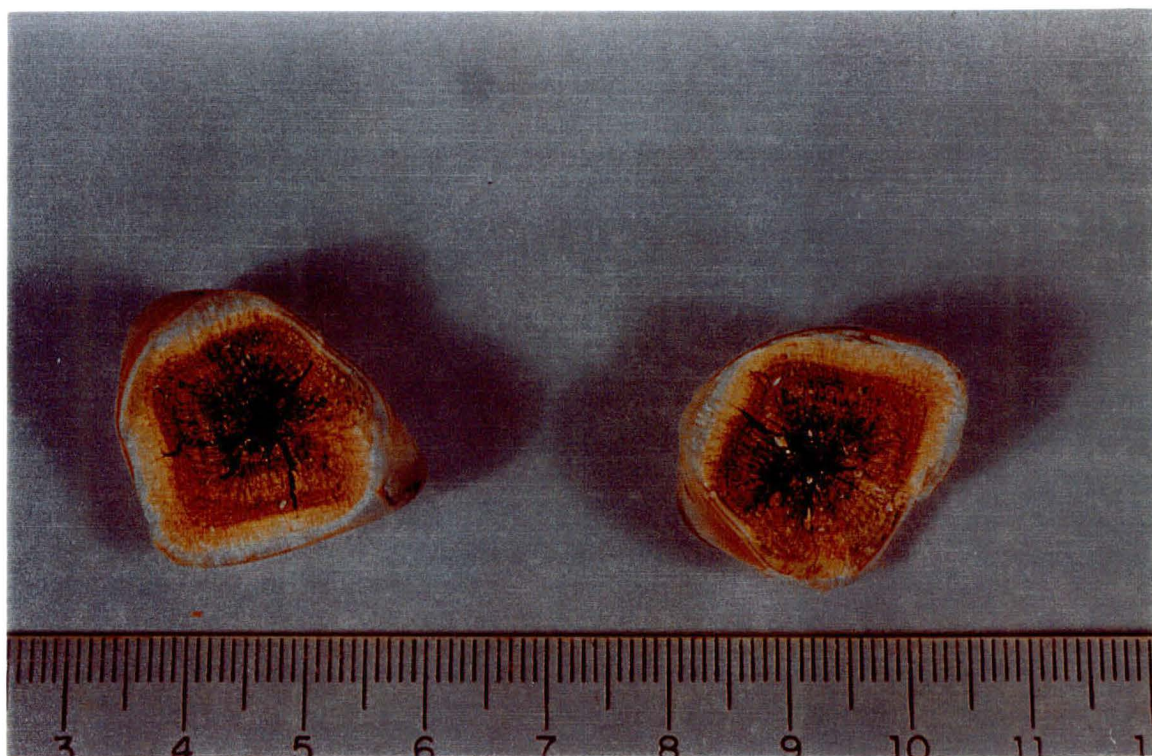


Figura 2. Cálculo de colesterol à secção.

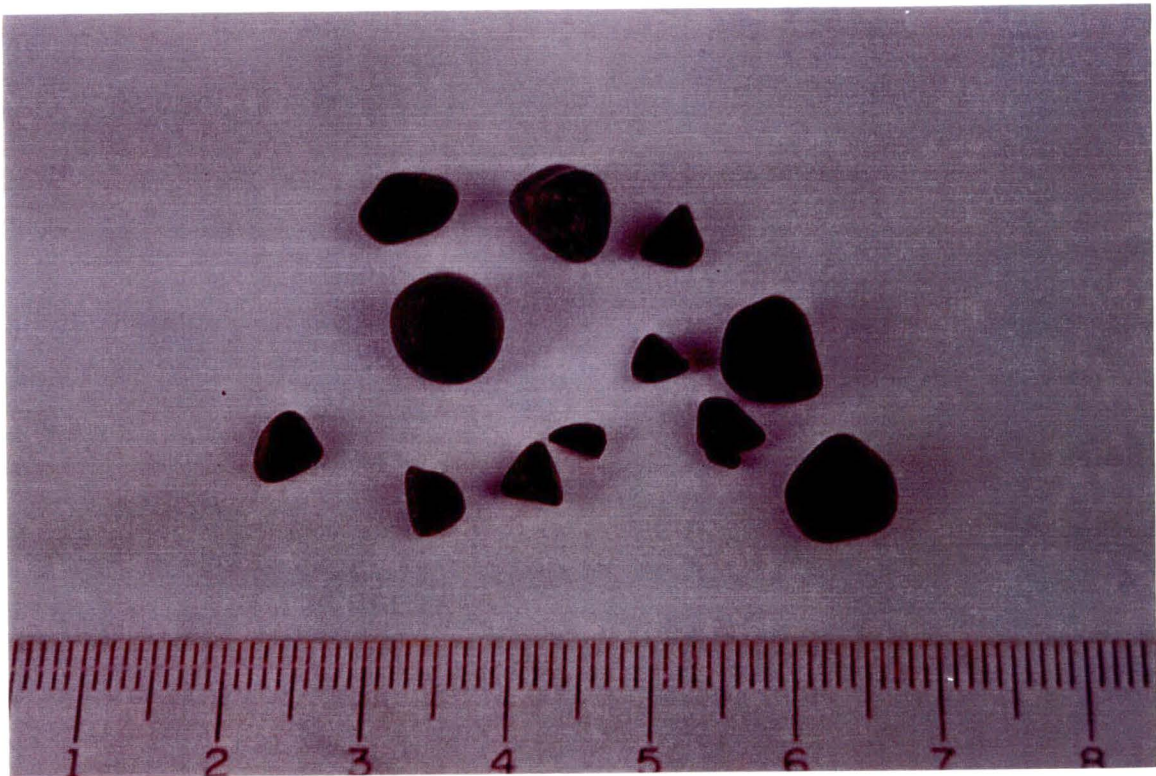


Figura 3. Cálculos pigmentares.

Cada tubo de ensaio foi preenchido com uma quantidade correspondente e variável de 2 ml a 7 ml de éter metil terc-butilico (SPECTRANAL<sup>®</sup>, Riedel-de Haën AG., Seeize, Al.), de maneira a submergir completamente os cálculos (figura 4).

Assim, o conjunto de cálculos de colesterol foi testado, a saber, com 2 ml para cálculos com 2 mm de diâmetro (primeiro grupo), 2 ml para cálculos com 4 mm de diâmetro (segundo grupo), 3 ml para cálculos com 6 mm de diâmetro (terceiro grupo), 4 ml para cálculos com 10 mm de diâmetro (quarto grupo) e 7 ml para cálculos com 20 mm de diâmetro (quinto grupo). O conjunto de cálculos pigmentares foi testado com 4 ml da solução para todos os seus grupos.

A seguir, os tubos eram ocluídos com tampões apropriados de borracha para se evitar qualquer extravasamento do seu conteúdo (figura 5). Cada série de tubos era então acoplada às presilhas de uma aparelho homogeneizador de sangue de uso convencional em laboratórios de análises (homogeneizadores SIEL modelo 026, ou PHOENIX modelo HS 22). Em seguida eram suavemente agitados em movimentos rotatórios a uma velocidade constante de 12 rpm (figuras 6 e 7).

Os tubos eram agitados por um período de 120 minutos, ou até que se verificasse a completa dissolução dos cálculos, caso isso viesse a ocorrer antes do limite de tempo estipulado. A cada 15 minutos de agitação o processo era interrompido e os cálculos mensurados em seu diâmetro máximo. Na sequência o aparelho era novamente acionado, dando seguimento ao processo.



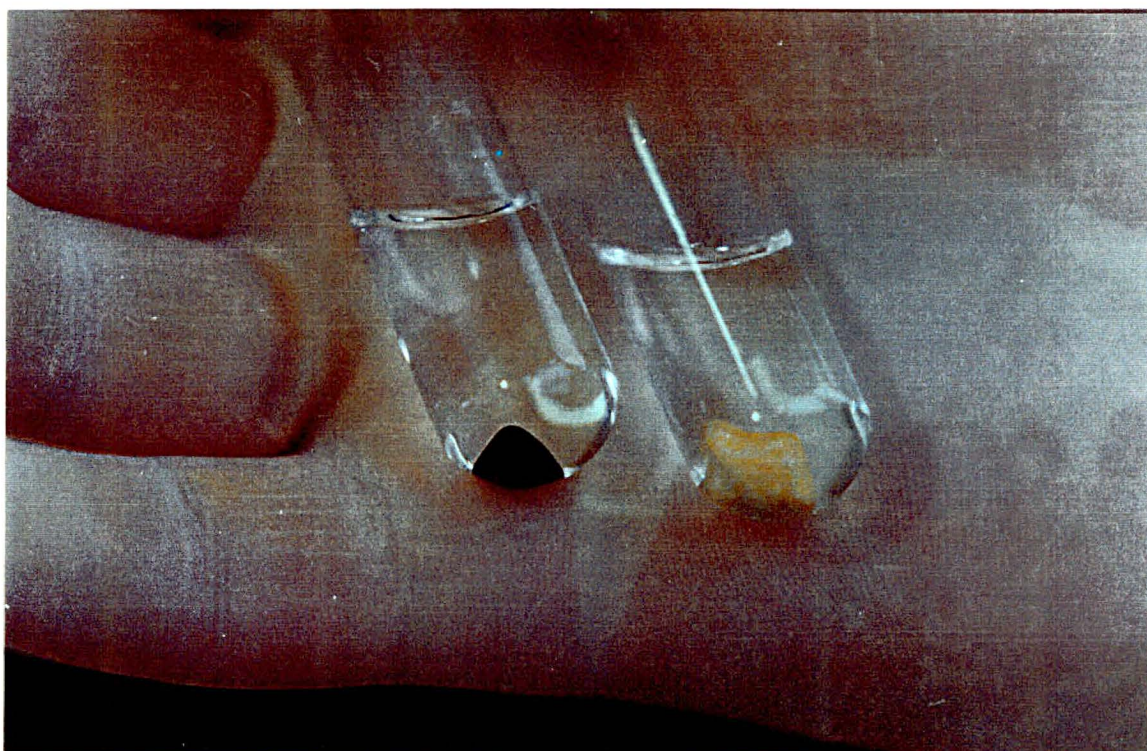


Figura 4. Tubos de ensaio com cálculos totalmente imersos no solvente.



Figura 5. Tubos de ensaio ocluídos com tampões de borracha.



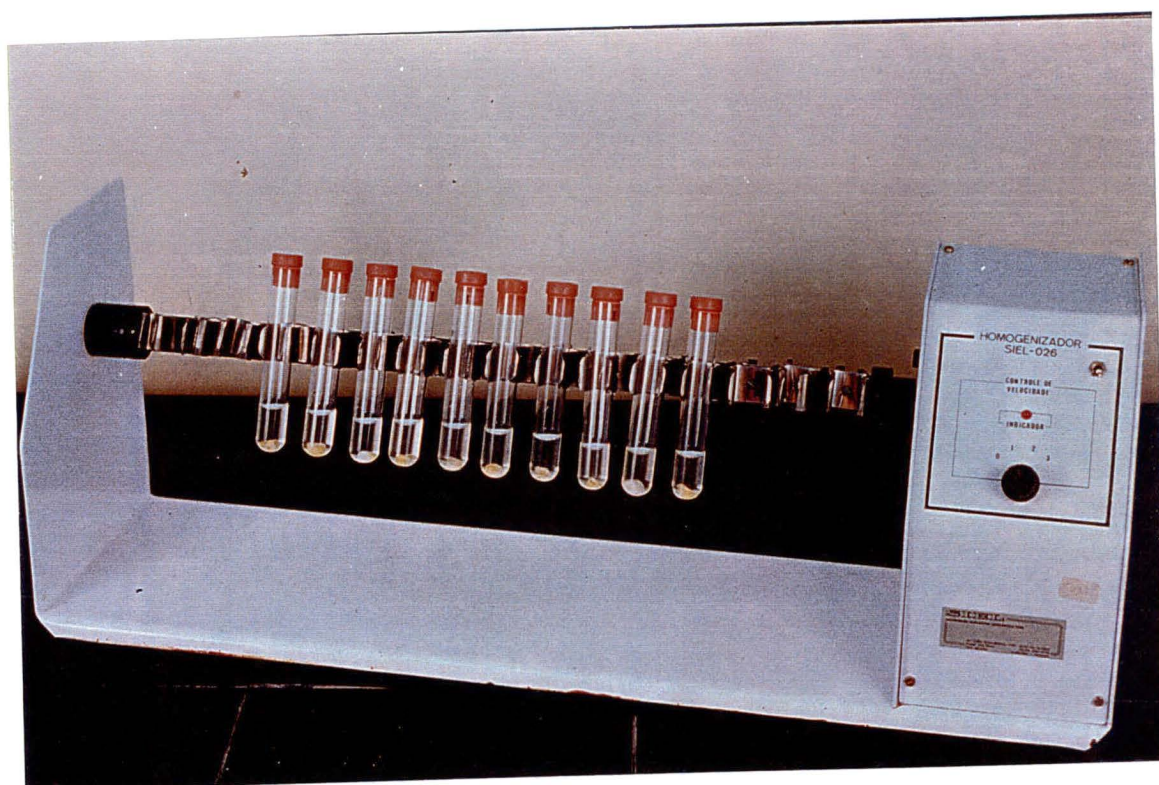


Figura 6. Bateria de tubos de ensaio com cálculos de colesterol acoplada ao aparelho homogeneizador.

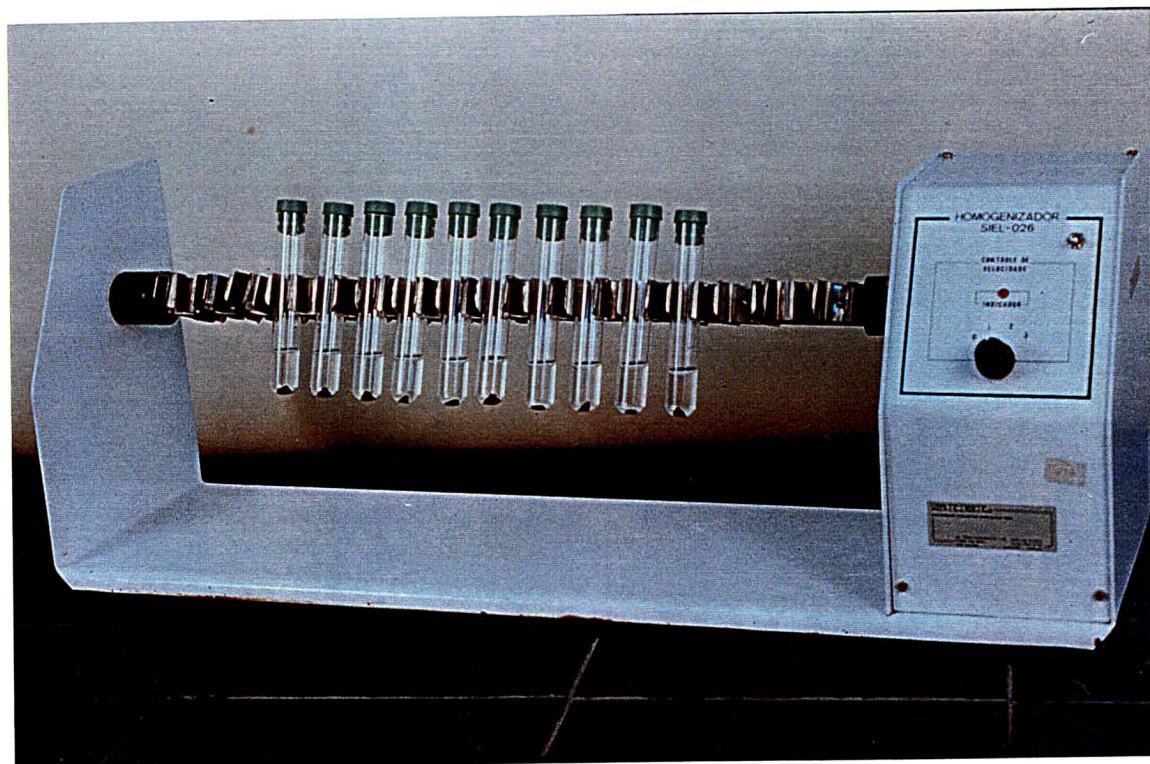


Figura 7. Bateria de tubos de ensaio com cálculos pigmentares acoplada ao aparelho homogeneizador.

Durante toda a operação os cálculos não foram retirados dos recipientes para a mensuração afim de se evitar a sua fragmentação accidental. O solvente não foi renovado em nenhuma ocasião. Embora o produto utilizado fosse altamente volátil, não houve alteração apreciável do volume de maneira a prejudicar a imersão completa dos cálculos.

Dissolução completa foi definida como a redução do volume do cálculo até que não se observassem partículas residuais maiores de 0,5 mm de diâmetro.



RESULTADOS

## RESULTADOS

### 1. Cálculos de colesterol

A dissolução dos cálculos de colesterol foi dependente do seu tamanho e do tempo de agitação a que foram submetidos em contato com o solvente.

Os cálculos submetidos ao tratamento mostraram comportamento peculiar no decorrer do processo. Como esperado, muitos deles apresentavam redução volumétrica progressiva até que se observasse a sua completa dissolução. Verificou-se que os cálculos de maior diâmetro tendiam a fragmentar-se em pequenas partículas antes de se dissolverem completamente.

#### 1.1 Primeiro grupo

Todos os dez cálculos de colesterol com 2 mm de diâmetro foram completamente dissolvidos pelo éter metil terc-butilico. A tabela 1 apresenta os resultados obtidos em relação ao tempo de contato dos cálculos com o solvente até a sua dissolução completa.

#### 1.2 Segundo grupo

Todos os dez cálculos de colesterol com 4 mm de diâmetro também foram completamente dissolvidos ao final do tratamento pelo éter metil terc-butilico. A tabela 2 mostra a seqüência do

tratamento de dissolução e os resultados obtidos.

### 1.3 Terceiro grupo

Oito dos dez cálculos de colesterol com 6 mm de diâmetro foram completamente dissolvidos pelo éter metil terc-butilico. Houve importante redução do tamanho dos dois cálculos que não atingiram dissolução completa.

A tabela 3 mostra os detalhes observados no decorrer do período de tempo do processo de dissolução. A redução do tamanho dos dois cálculos que não foram completamente dissolvidos está representada na figura 8.

### 1.4 Quarto grupo

Somente dois dos dez cálculos de colesterol com 10 mm de diâmetro apresentaram dissolução completa ao serem submetidos ao tratamento pelo éter metil terc-butilico.

A tabela 4 mostra a redução de tamanho dos cálculos durante o período de tratamento. A redução de tamanho dos oito cálculos que não foram completamente dissolvidos durante o processo está representada na figura 9.

### 1.5 Quinto grupo

Somente dois dos dez cálculos de colesterol com 20 mm de

diâmetro apresentaram dissolução completa após o teste.

A tabela 5 mostra a redução de tamanho dos cálculos em relação ao tempo do procedimento de dissolução. A redução de tamanho dos oito cálculos que não foram completamente dissolvidos durante o processo está representada na figura 10.

Os valores cumulativos dos cálculos de colesterol completamente dissolvidos pelo éter metil terc-butilico em relação ao tempo de agitação e ao tamanho dos cálculos estão expostos na tabela 6.

Ao final do tempo de dissolução dos cálculos de colesterol verificou-se a modificação no aspecto e na tonalidade do conteúdo líquido dos frascos. O interior dos tubos de ensaio, antes ocupado por uma solução límpida e incolor, tornou-se progressivamente turvo e de tonalidade acastanhada à medida em que os cálculos se desintegravam (figura 11).

TABELA 1 - Dissolução dos cálculos de colesterol com 2 mm de diâmetro

[illegible]

TABELA 2 - Dissolução dos cálculos de colesterol com 4 mm de diâmetro

[illegible]

TABELA 3 - Dissolução dos cálculos de colesterol com 6 mm de diâmetro

TEMPO	TAMANHO DOS CÁLCULOS									
	n. 1	n. 2	n. 3	n. 4	n. 5	n. 6	n. 7	n. 8	n. 9	n. 10
0 min	6 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■
15 min	6 ■■	6 ■■	5 ■■	6 ■■	6 ■■	6 ■■	5 ■■	6 ■■	5 ■■	5 ■■
30 min	1 ■■	4 ■■	4 ■■	6 ■■	6 ■■	4 ■■	3 ■■	5 ■■	3 ■■	4 ■■
45 min	-	1 ■■	2 ■■	6 ■■	6 ■■	3 ■■	2 ■■	3 ■■	3 ■■	4 ■■
60 min	-	-	1 ■■	6 ■■	6 ■■	3 ■■	2 ■■	3 ■■	2 ■■	2 ■■
75 min	-	-	1 ■■	4 ■■	4 ■■	2 ■■	2 ■■	3 ■■	1 ■■	1 ■■
90 min	-	-	1 ■■	2 ■■	2 ■■	2 ■■	1 ■■	2 ■■	1 ■■	1 ■■
105 min	-	-	-	-	-	2 ■■	1 ■■	1 ■■	-	-
120 min	-	-	-	-	-	1 ■■	1 ■■	-	-	-

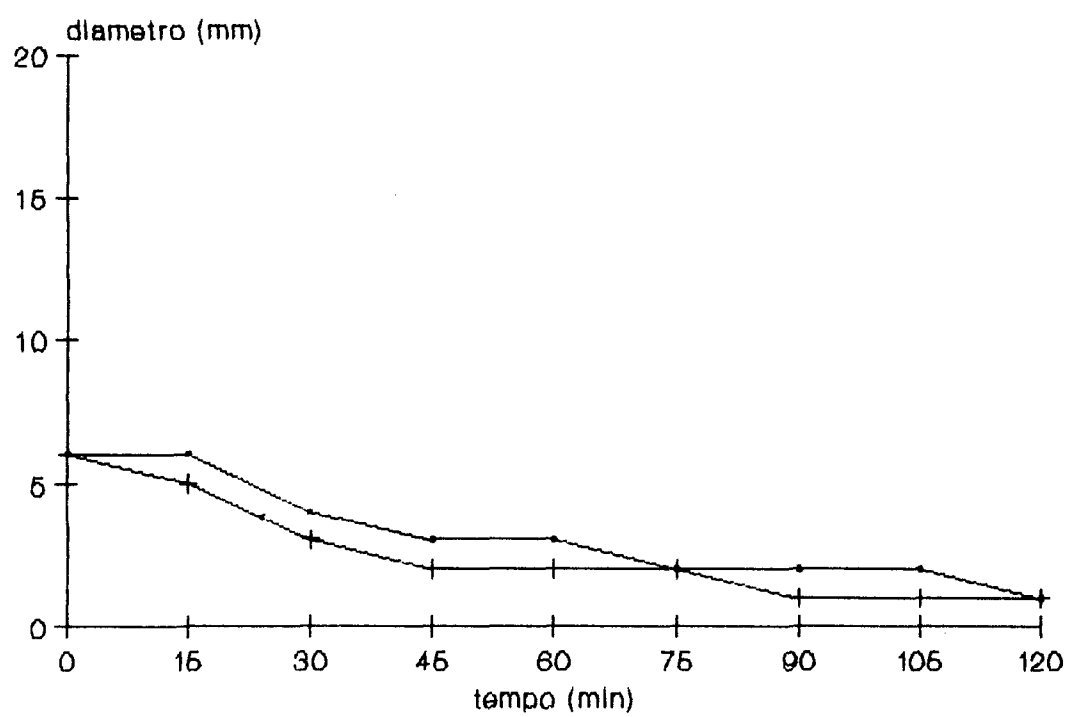


Figura 8. Redução de tamanho dos dois cálculos de colesterol com 6 mm de diâmetro que não foram completamente dissolvidos.



TABELA 4 - Dissolução dos cálculos de colesterol com 10 mm de diâmetro

TEMPO	TAMANHO DOS CÁLCULOS									
	n. 1	n. 2	n. 3	n. 4	n. 5	n. 6	n. 7	n. 8	n. 9	n. 10
0 min	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■
15 min	10 ■■	8 ■■	10 ■■	8 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■	10 ■■
30 min	10 ■■	8 ■■	6 ■■	6 ■■	10 ■■	8 ■■	10 ■■	5 ■■	6 ■■	8 ■■
45 min	8 ■■	7 ■■	6 ■■	6 ■■	9 ■■	6 ■■	10 ■■	5 ■■	6 ■■	8 ■■
60 min	7 ■■	6 ■■	5 ■■	6 ■■	8 ■■	5 ■■	10 ■■	5 ■■	5 ■■	8 ■■
75 min	5 ■■	6 ■■	5 ■■	4 ■■	7 ■■	1 ■■	10 ■■	4 ■■	3 ■■	7 ■■
90 min	5 ■■	6 ■■	5 ■■	4 ■■	7 ■■	1 ■■	9 ■■	3 ■■	2 ■■	6 ■■
105 min	5 ■■	5 ■■	4 ■■	-	5 ■■	-	7 ■■	3 ■■	1 ■■	6 ■■
120 min	5 ■■	5 ■■	4 ■■	-	5 ■■	-	7 ■■	3 ■■	1 ■■	5 ■■

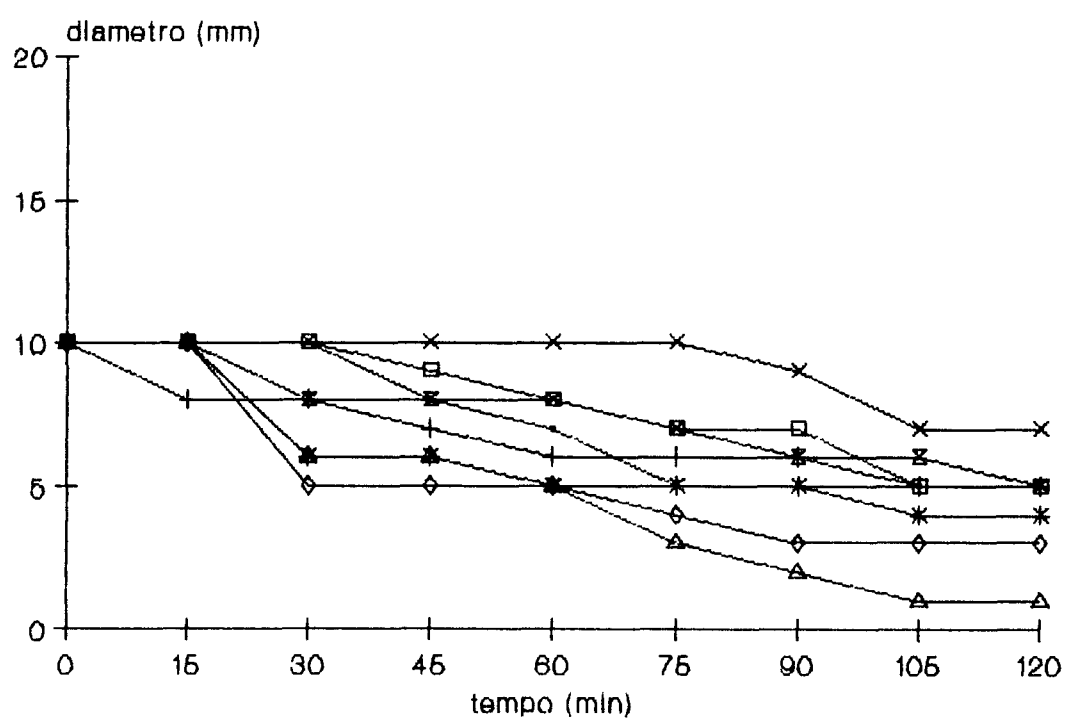


Figura 9. Redução de tamanho dos oito cálculos de colesterol com 10 mm de diâmetro que não foram completamente dissolvidos.

TABELA 5 - Dissolução dos cálculos de colesterol com 20 mm de diâmetro

TEMPO	TAMANHO DOS CÁLCULOS									
	n. 1	n. 2	n. 3	n. 4	n. 5	n. 6	n. 7	n. 8	n. 9	n. 10
0 min	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm
15 min	17 mm	17 mm	17 mm	13 mm	12 mm	18 mm	17 mm	17 mm	13 mm	19 mm
30 min	16 mm	15 mm	15 mm	12 mm	7 mm	15 mm	8 mm	14 mm	13 mm	15 mm
45 min	16 mm	15 mm	15 mm	12 mm	6 mm	15 mm	7 mm	8 mm	11 mm	15 mm
60 min	16 mm	15 mm	15 mm	10 mm	5 mm	13 mm	6 mm	7 mm	8 mm	15 mm
75 min	15 mm	15 mm	15 mm	10 mm	5 mm	11 mm	2 mm	7 mm	8 mm	12 mm
90 min	15 mm	15 mm	15 mm	10 mm	5 mm	11 mm	-	6 mm	8 mm	12 mm
105 min	13 mm	13 mm	15 mm	10 mm	1 mm	9 mm	-	5 mm	8 mm	12 mm
120 min	10 mm	9 mm	13 mm	7 mm	-	9 mm	-	5 mm	8 mm	12 mm

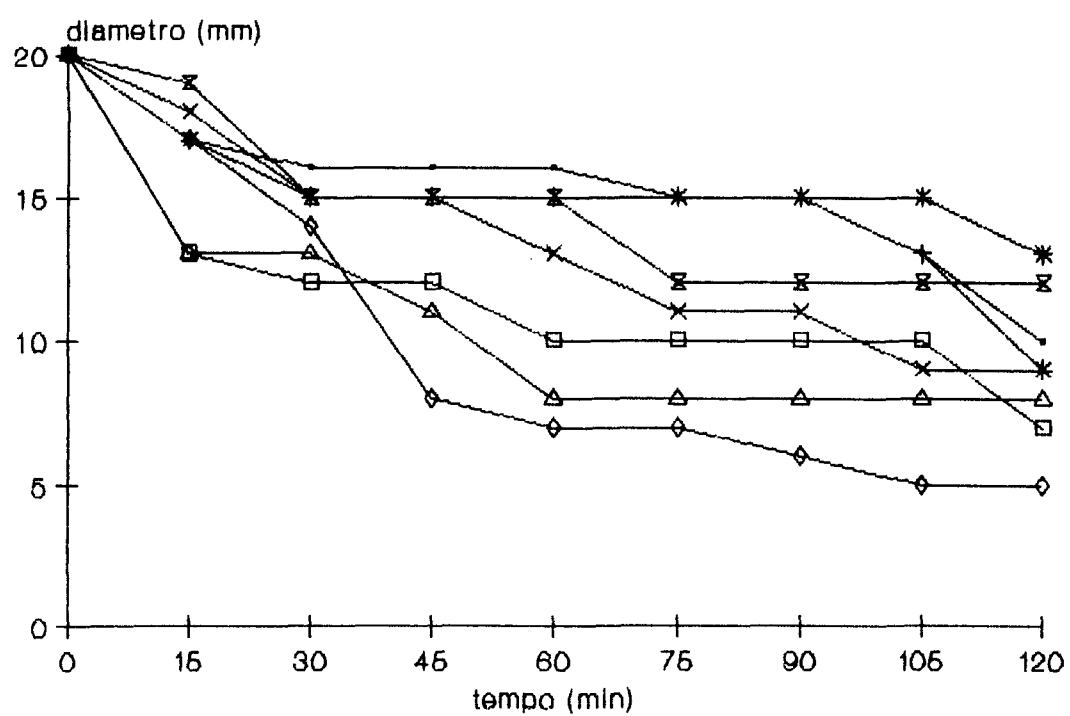


Figura 10. Redução de tamanho dos oito cálculos de colesterol com 20 mm de diâmetro que não foram completamente dissolvidos.

TABELA 6 - Número cumulativo de cálculos de colesterol completamente dissolvidos em relação ao tempo de agitação e ao tamanho dos cálculos

TEMPO	TAMANHO DOS CÁLCULOS				
	2 mm	4 mm	6 mm	10 mm	20 mm
15 min	4	3	0	0	0
30 min	6	6	0	0	0
45 min	6	7	1	0	0
60 min	10	7	2	0	0
90 min	10	8	2	0	1
120 min	10	10	8	2	2

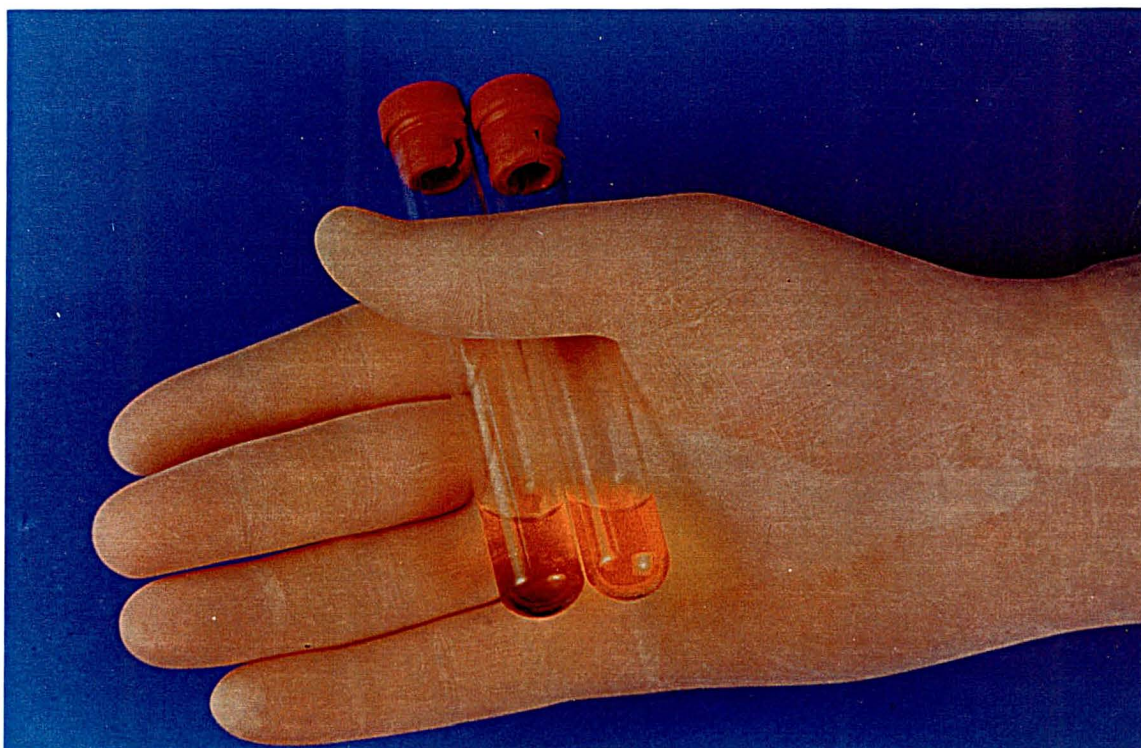


Figura 11. Aspecto e tonalidade do conteúdo líquido dos frascos após a dissolução dos cálculos de colesterol.

## 2. Cálculos pigmentares

Não houve dissolução parcial ou completa de nenhum dos cálculos pigmentares dos quatro grupos selecionados. Não se verificou nem mesmo a mudança do aspecto ou da tonalidade do solvente empregado.





## DISCUSSÃO

Embora o método de escolha para o tratamento da colelitíase tenha sido considerado como predominantemente cirúrgico há mais de um século (KERN, 1983), modernos avanços científicos proporcionaram diversas formas de terapêutica alternativa.

A terapêutica clínica da litíase biliar é meta perseguida há séculos (FROMM e MALAVOLTI, 1988). A procura de uma alternativa para a colecistectomia que se mostrasse segura, simples e eficaz foi acelerada dramaticamente nos anos mais recentes. A atenção renovou-se em consequência à melhor compreensão da história natural dos cálculos biliares (GLENN, 1981; GRACIE e RANSOHOFF, 1982; RANSOHOFF et al, 1983; MCSHERRY et al, 1985).

Houve interesse crescente no tratamento de dissolução de cálculos biliares, particularmente nas duas últimas décadas. O emprego de agentes com ação colelitolítica trouxe uma opção terapêutica capaz de evitar a colecistectomia, afastando a possibilidade de risco cirúrgico.

O sucesso inicial obtido com a aplicação dos ácidos biliares (THISTLE e HOFMANN, 1973; MAKINO et al, 1975) motivou estudos em um expressivo número de pacientes em diversos países, estimulando pesquisas inclusive no Brasil (PORTELLA et al, 1979; 1981). No entanto, a terapêutica oral com os ácidos quenodesoxicólico (quenodiol) e ursodesoxicólico (ursodiol) não consegue a dissolução

completa de cálculos biliares na maioria dos pacientes e requer meses ou anos de tratamento (SCHOENFIELD e LACHIN, 1981; THISTLE, 1983). Por outro lado, a ocorrência de recidivas após a suspensão do tratamento é bastante expressiva (BOUCHIER, 1988).

Recentemente foi proposta a terapêutica de dissolução de cálculos biliares por contato direto com solventes orgânicos injetados no interior da árvore biliar. As tentativas de tratamento com a mono-octanoína, um glicerol mono-éster do ácido octanóico, composto que demonstrou ser um poderoso solvente de colesterol (THISTLE et al, 1981), tiveram sucesso apenas parcial. A sua eficácia é limitada pela alta viscosidade, o que torna lenta a dissolução. Além disso não é considerada terapêutica prática para cálculos da vesícula biliar (PALMER e HOFMANN, 1986). A mono-octanoína é usada predominantemente para cálculos dos ductos biliares, freqüentemente não compostos de colesterol e, em consequência, a sua eficácia para a dissolução de cálculos da vesícula biliar não é alta. Usualmente necessitam-se vários dias de fluxo constante desse monoglicerídeo em torno dos cálculos para se obter a litólise.

Publicações recentes chamaram a atenção para o emprego do éter metil terc-butilico, um solvente que demonstrou alta eficácia e segurança ao induzir rapidamente a dissolução de cálculos de colesterol da vesícula biliar, tanto "in vitro" como "in vivo" (VANSONNENBERG et al, 1986; MCGAHAN et al, 1988; LEUSCHNER et al, 1991). O tratamento foi aplicado com sucesso injetando-se o solvente por via percutânea transhepática, através de um cateter de

colecistostomia instalado sob anestesia local (THISTLE et al, 1989).

A utilização do éter metil *terc*-butílico como solvente de contato para cálculos biliares originou-se da reconhecida capacidade do éter dietílico em promover a rápida dissolução de cálculos de colesterol. Esse composto é um éter alifático com propriedades solubilizantes similares às dos éteres dietílicos, mas cujo ponto de ebulição é relativamente alto. O éter metil *terc*-butílico não forma peróxidos com o oxigênio do ar ambiente e, em consequência, tem boa estabilidade química. A sua viscosidade é muito baixa, o que o torna um excelente solvente para compostos orgânicos como o colesterol.

O éter metil *terc*-butílico pode causar toxicidade sistêmica se administrado de maneira imprópria ou em doses inadequadas. No entanto experimentos em uma variedade de modelos animais apresentaram elevados índices de tolerância (LITTLE et al, 1979).

Usado clinicamente com uma experiência global de aproximadamente 400 pacientes, o emprego do éter metil *terc*-butílico não mostrou efeitos tóxicos importantes (HOFMANN et al, 1991). A dissolução de cálculos biliares pelo éter metil *terc*-butílico representa um procedimento terapêutico tecnicamente simples, com poucos efeitos colaterais ou complicações, alto sucesso e baixo custo (ALLEN et al, 1985a; THISTLE et al, 1989).

Para a compreensão adequada dos mecanismos de dissolução de cálculos biliares de colesterol com solventes orgânicos é necessária

uma breve discussão sobre as propriedades gerais dessas substâncias.

O colesterol é um lipídeo e, por definição, insolúvel na água e solúvel em "solventes de lipídeos" como éteres, ésteres, cetonas, alcalóides e hidrocarbonetos halogenados como o clorofórmio. A dissolução do colesterol por soluções micelares de sais biliares e por soluções micelares de detergentes não iônicos foram amplamente estudadas (HIGUCHI, citado por HOFMANN et al, 1991). As taxas de diluição verificadas nesses estudos são pelo menos duas vezes mais baixas do que as obtidas com o uso de solventes orgânicos de baixa viscosidade, como os éteres e os ésteres.

Para ser utilizado em dissolução por contato, um solvente deve produzir a litólise de cálculos de colesterol rapidamente. Para isso deve ter alta capacidade solvente e baixa viscosidade. Existe uma antiga e ampla evidência experimental para a necessidade de baixa viscosidade para a dissolução de uma esfera imersa em uma corrente líquida (STEINBERGER e TREYBALL, citados por HOFMANN et al, 1991).

Um solvente que seja potente para cálculos biliares de colesterol deve ter baixa viscosidade por três razões. Primeiro, porque para uma dada taxa de fluxo do solvente, quanto maior a turbulência dentro da vesícula biliar, mais delgada será a camada de difusão que circunda o cálculo. Segundo, porque na intimidade dessa camada de difusão, quanto mais baixa a viscosidade do solvente, mais rápida será a taxa de difusão de colesterol da superfície do cálculo

para a região turbulenta do solvente (LAUFFER, citado por HOFMANN et al, 1991). Finalmente, é necessária baixa viscosidade para a rápida transferência do solvente para dentro e para fora da vesícula. Quanto menor a viscosidade do solvente, maior será o seu fluxo através de um cateter, para uma dada pressão.

As taxas de dissolução são dependentes do contato do solvente com a superfície dos cálculos. Por isso a agitação do solvente dentro da vesícula é muito importante (ALLEN et al, 1983b).

Um dos maiores problemas da dissolução por contato é a rápida transferência do solvente para dentro e para fora da vesícula. Em todas as séries publicadas e alcançadas pela nossa revisão, a instilação do éter metil terc-butílico foi realizada manualmente, utilizando seringas de vidro. Com a finalidade de melhorar a técnica, dois tipos de bombas automáticas foram idealizadas, a bomba de BAXTER-THISTLE e a bomba de LITHOX-ZAKKO (HOFMANN et al, 1991). Esses dispositivos são capazes de promover a dissolução com menor tempo e, por outro lado, prevenir o extravasamento de bile durante o procedimento.

A relação entre a estrutura química e a viscosidade também foi amplamente estudada.

Para uma dada temperatura, dentro de uma série homóloga de componentes, a viscosidade aumenta na proporção direta do peso molecular (HATSCHEK, citado por HOFMANN et al, 1991). A viscosidade é diminuída pela ramificação do componente e é grandemente aumentada

pela presença de um grupo hidroxila (BRIED et al, citado por HOFMANN et al, 1991). Então um solvente que seja ideal para cálculos de colesterol deve necessariamente ter baixo peso molecular, estrutura ramificada e não possuir grupos hidroxila. Por outro lado, o ponto de ebulição também diminui com o baixo peso molecular, e o composto não deve ser volátil à temperatura corporal. De acordo com isso, deve haver equilíbrio entre os requerimentos opostos, para que se tenha baixa viscosidade e não volatilização.

Assim como a natureza química do solvente, também é necessária alguma polaridade da molécula para interagir com o grupo polar (hidroxila) do colesterol; portanto, todos os solventes de colesterol devem possuir uma região polar, como um átomo de oxigênio ou de enxofre.

Sob condições adequadas de uso, o éter metil terc-butilico pode ser considerado o melhor solvente possível para cálculos predominantemente compostos de colesterol (HOFMANN et al, 1991). Foi demonstrado que o éter metil terc-butilico consegue dissolver cálculos de colesterol "in vitro", comparativamente, 50 vezes mais rápido que a mono-octanoína. (ALLEN et al, 1983a). O composto é igualmente eficaz na dissolução de cálculos contendo 40% e 94% de colesterol (ALLEN et al, 1985a).

No presente estudo "in vitro" observamos que o éter metil terc-butilico dissolve, em 120 minutos de tratamento, cálculos de colesterol com diâmetro menor do que 6 mm em uma percentagem elevada (80% a 100%). Entretanto somente uma minoria (20%) dos cálculos de

colesterol com 10 mm e 20 mm de diâmetro foram dissolvidos no mesmo período de tempo.

Esses achados podem ser compreendidos face a uma peculiaridade bastante importante: embora seja um excelente solvente de colesterol, o éter metil terc-butílico não é capaz de dissolver muitos outros componentes desses cálculos (NELSON et al, 1990a).

Os cálculos biliares de colesterol consistem predominantemente de colesterol. A estrutura é uma rede complexa em função dos padrões do arranjo de seus componentes. O colesterol está presente como lamelas radiadas, enquanto que os pigmentos se acomodam em anéis concêntricos. A estrutura e a composição dos cálculos não são homogêneas e refletem a variação da composição da bile durante o crescimento do cálculo. A distribuição da porção não formada por colesterol é irregular (TROTMAN et al, 1977; NEOPTOLEMOS et al, 1986).

Isso mostra a importância da matriz orgânica, um firme emaranhado com o colesterol, o que pode limitar a dissolução. Particularmente isso acontece quando os anéis concêntricos retardam o contato do solvente com as camadas subjacentes de cristais de colesterol (DAI et al, 1988). Esse material insolúvel usualmente não contém bilirrubina polimerizada, a qual dificulta extremamente a dissolução dos cálculos pigmentares (OHKUBO et al, 1984).

Os cálculos biliares podem ser classificados pela sua composição química como predominantemente constituídos de colesterol

ou predominantemente pigmentares. Os cálculos de colesterol representam 75% a 80% de todos os cálculos. Os cálculos pigmentares, compostos basicamente de bilirrubinato de cálcio ou polímeros de bilirrubina, constituem 20% a 25% dos cálculos (MAY, 1988).

Embora o colesterol seja o componente principal dos cálculos de colesterol (CAREY e SMALL, 1978), outros constituintes da bile, como proteínas, pigmentos biliares e sais orgânicos e inorgânicos fazem parte da sua composição. Essa complexidade na composição dos cálculos representa um problema para a sua completa dissolução. Conseqüentemente a terapêutica só é aplicável a pacientes selecionados, onde o colesterol seja o elemento estrutural predominante. Os cálculos não devem conter misturas significativas de outros constituintes, como mucina, pigmentos de bilirrubinato e sais de cálcio, importantes inibidores da dissolução (TROTMAN et al, 1975; SARVA et al, 1981; SMITH e LAMONT, 1985).

Caso haja seleção rigorosa e apropriada, a terapêutica colelitólítica pode ser muito efetiva e segura. Para melhorar a relação custo/benefício do tratamento deve-se tentar selecionar pacientes com alta possibilidade de sucesso de dissolução.

Os métodos diagnósticos de uso corrente não são suficientemente sensíveis para detectar concentrações daqueles elementos insolúveis. Os exames radiológicos simples de abdome conseguem demonstrar sais de cálcio, visíveis em 10% a 15% dos cálculos biliares (TROTMAN et al, 1975). A tomografia computadorizada melhora a detecção de cálculos calcificados (SARVA



et al, 1981)).

A despeito das deficiências das técnicas diagnósticas por imagem, vários achados radiológicos são úteis na seleção de pacientes. A flutuação de cálculos durante o colecistograma oral indica a predominância de colesterol, relacionados com 90% de possibilidade de dissolução. Os cálculos radiotransparentes com menos de 1,5 cm de diâmetro e superfície regular dissolvem-se em 30% a 70% dos casos. Cálculos menores e irregulares são relativamente resistentes à dissolução, assim como cálculos múltiplos. O colecistograma oral negativo ou fracamente positivo indica obstrução do ducto cístico ou o não funcionamento adequado da vesícula biliar e, conseqüentemente, a possibilidade de insucesso na dissolução dos cálculos.

As indicações para o procedimento incluem pacientes com cálculos sintomáticos da vesícula, a vesícula biliar funcionante, os ductos cístico e colédoco patentes e condições adequadas de operabilidade (LEUSCHNER e HELLSTERN, 1988a).

Verificou-se que após o tratamento de dissolução de muitos cálculos de colesterol radiopacos e alguns cálculos de colesterol radiotransparentes com o emprego do éter metil terc-butílico, permaneciam resíduos insolúveis com menos de 2 mm de diâmetro (NELSON et al, 1990a).

Freqüentemente a maior parte da massa volumétrica do cálculo relativamente resistente é dissolvida pelo éter metil terc-butílico.

Apesar disso podem permanecer fragmentos residuais de diâmetro suficiente para dificultar o seu escoamento pelo ducto cístico. É essencial remover todo o material da vesícula, pois os resíduos podem constituir o núcleo para a posterior precipitação de colesterol e a formação de novos cálculos.

A endoscopia da vesícula biliar foi sugerida como controle da terapêutica de dissolução pelo éter metil terc-butílico, com a finalidade de detectar resíduos granulares que possam induzir a recidiva (LEUSCHNER et al, 1988b).

Foi demonstrado que a utilização complementar de ácido etilenodiaminatetraacético "in vitro" consegue ser efetivo na eliminação de muitos desses fragmentos residuais resistentes ao éter metil terc-butílico (LEUSCHNER et al, 1987; NELSON et al, 1990b).

A combinação de técnicas mecânicas de fragmentação e métodos químicos de dissolução de cálculos biliares pode melhorar os resultados do tratamento com os solventes orgânicos. Cálculos previamente fragmentados são melhor dissolvidos pelo éter metil terc-butílico (SMITH, 1990).

A litotripsia extracorpórea por ondas de choque é uma técnica que tem sido empregada com sucesso para a fragmentação de cálculos biliares (SAUERBRUCH et al, 1986; SACKMAN et al, 1988). Esse procedimento provou ser efetivo no tratamento não cirúrgico dos cálculos biliares, porém resulta em partículas residuais muitas vezes difíceis de serem eliminadas.

Em resposta a essas limitações do método foi explorada a possibilidade de tratamento complementar desses cálculos pelo éter metil terc-butílico (PEINE et al, 1989; 1990). A aplicação de ondas de choque seguidas da imediata dissolução dos fragmentos e a aspiração dos resíduos através da instalação de um cateter apropriado foi conseguida com sucesso.

A fragmentação de cálculos grandes por litotripsia extracorpórea (VANSONNENBERG et al, 1988; LU et al, 1990), métodos mecânicos intraluminais, ultrassom transcutâneo (GRIFFITH et al, 1990) ou dispositivos empregando laser (FAULKNER e KOZAREK, 1989; SMITH, 1990) aceleram a dissolução de cálculos pelo éter metil terc-butílico.

Em nosso estudo "in vitro" nenhum cálculo composto predominantemente de pigmento, independente de seu diâmetro, foi dissolvido pelo éter metil terc-butílico. Também não foi observada qualquer redução do tamanho desses cálculos durante todo o tempo de tratamento. Esses resultados confirmam os achados de outros grupos de pesquisadores, que demonstraram que o éter metil terc-butílico não consegue dissolver cálculos pigmentares (DAI et al, 1988; LEUSCHNER et al, 1988c).

Foi sugerido que o cimento desses cálculos consiste de bilirrubinato de cálcio, talvez em combinação com glicoproteínas (BOONYAPISIT et al, 1978). Presumivelmente a formação de pigmento seria induzida por polimerização, conceito que foi sustentado posteriormente (OHKUBO et al, 1984). A bilirrubina polimerizada é

que torna os cálculos pigmentares tão difíceis de serem solubilizados. Pigmentos, complexos protêicos pigmentares e um resíduo não mensurável chamado matriz orgânica impedem a dissolução dos cálculos pigmentares com os solventes atualmente disponíveis.

A eficácia do éter metil terc-butílico em dissolver cálculos dos ductos biliares é discutível. A experiência de alguns autores sugere que o emprego do solvente nesses casos é acompanhado de pouco sucesso (LEUSCHNER et al, 1985; DIPADOVA et al, 1986; NEOPTOLEMOS et al, 1986; TEPLICK et al, 1987). Parecem existir três razões para isso (NEOPTOLEMOS, 1988): (1) o éter metil terc-butílico flutua na bile e, em consequência, o tempo de contato com os cálculos pode ser curto, em parte devido à sua baixa viscosidade; (2) enquanto a incidência de cálculos pigmentares é de aproximadamente 25% em pacientes com vesícula, essa incidência sobe para 70% após a colecistectomia (MALET et al, 1982), e (3) a mistura por agitação é importante para a dissolução por contato (ALLEN et al, 1983b), o que fica impossibilitado após a esfínterectomia ampla.

Outros autores enfatizam que o posicionamento de um cateter nasobiliar instalado por via endoscópica ou cirúrgica durante o procedimento assegura contato máximo do solvente com os cálculos (GABASIO et al, 1986; LA FERLA et al, 1987; BRANDON et al, 1988; MURRAY et al, 1988).

O tempo requerido para a dissolução de cálculos biliares pelo éter metil terc-butílico é um fator crítico, em função dos efeitos colaterais que pode produzir (DIPADOVA et al, 1986; MCGAHAN et al,

1988; LEUSCHNER et al, 1991).

Vários riscos e desvantagens são inerentes ao procedimento. Além da natureza invasiva do método, pela introdução transcutânea do cateter, o éter metil terc-butílico tem propriedades tóxicas locais. Pode haver necrose tecidual ou hemólise, caso o solvente seja infundido acidentalmente no parênquima hepático ou no interior de um vaso sanguíneo. Os riscos se devem ao alto poder solubilizante de lipídeos do éter.

A punção da vesícula é tecnicamente fácil, entretanto existem quatro complicações associadas com a litólise percutânea transhepática (HELLSTERN et al, 1990): (1) a vesícula biliar pode ser lesada do lado oposto ao da punção, tanto pela agulha como pelo introdutor plástico; (2) pode ocorrer hematobilia, caso seja puncionado algum vaso calibroso no leito vascular da vesícula; (3) quando o cateter é removido ao final do tratamento, pode-se provocar extravasamento de bile ou mesmo hemorragia na superfície do fígado, e (4) pode haver impacto do cálculo no ducto cístico durante a perfusão.

Quando administrado, o éter metil terc-butílico é absorvido no trato gastrointestinal. Metabolizado no fígado, atinge a corrente sanguínea e é expelido no ar. Uma pequena percentagem absorvida é convertida em metanol, formaldeído e ácido fórmico e, posteriormente, em álcool terc-butílico. Em concentrações suficientes esses elementos são componentes tóxicos e podem ser armazenados nos tecidos (LEUSCHNER et al, 1991).

A toxicidade em animais é plausível quando inalado (SAVOLAINEN et al, 1985). Quando injetado na veia cava inferior de ratos, induz ao óbito, aparentemente causado por pneumonite hemorrágica. Ao ser administrado intravenosamente a toxicidade do éter metil terc-butilico se deve provavelmente a um efeito inespecífico causado por qualquer solvente não miscível que entre na corrente sanguínea.

Episódios vasovagais usualmente coincidentes com a punção ou com a distensão inicial da vesícula podem ocorrer ocasionalmente. A instalação do cateter pode produzir dor local (THISTLE, 1989).

Quando o solvente passa da vesícula aos ductos biliares e ao duodeno e é absorvido, sua presença no ar exalado pode ser detectada no hálito do paciente. Dependendo do volume absorvido haverá sedação leve, caracterizada por letargia e diminuição da atividade física, ou marcada anestesia (THISTLE et al, 1989). Náuseas e vômitos ocorrem frequentemente (VANSONNENBERG et al, 1988; SARAYA et al, 1990).

Histologicamente foram encontradas alterações inflamatórias da mucosa da vesícula biliar e ulcerações superficiais leves, causadas pelo contato direto com o solvente. Alterações histológicas adicionais incluem duodenite erosiva (MCGAHAN et al, 1988).

Como consequência à absorção sistêmica do éter metil terc-butilico pode ocorrer hemólise intravascular, demonstrada por diminuição da concentração de haptoglobina, aumento dos níveis de

hemoglobina livre no plasma e detecção de hemoglobina livre na urina. Em animais pode haver dificuldade de ventilação e já foi encontrada congestão pulmonar e pneumonite secundárias (MCGAHAN et al, 1988).

Em alguns pacientes as aminotranferases, as bilirrubinas e a fosfatase alcalina se elevam. A contagem leucocitária pode aumentar transitóriamente. Essas alterações laboratoriais podem refletir o extravasamento de bile após a remoção do cateter (THISTLE et al, 1989).

Foi relatada dilatação dos ductos biliares três semanas após a administração de éter metil terc-butílico em animais de experimentação (TRITAPEPE et al, 1989). Talvez isso se relacione à toxicidade do éter metil terc-butílico na árvore biliar extrahepática. Essa toxicidade é diretamente proporcional ao tempo de exposição dos ductos biliares ao composto e à velocidade de sua dispersão no local (MURRAY, 1989).

O único efeito colateral sério observado em um paciente foi hemólise seguida de insuficiência renal, a qual requereu diálise (PONCHON et al, 1988). O dano renal persistiu, apesar do tratamento adequado. Sugeriu-se a possibilidade de ocorrência de calciúria por oxidação do metanol, produto secundário à metabolização do éter metil terc-butílico, o que poderia levar à histotoxicidade renal (SAVOLAINEN, 1988).

Foi chamada a atenção para o dano observado no cateter

utilizado para a infusão do éter metil terc-butilico (VANSONNENBERG et al, 1988). O material empregado, considerado apropriado para tais fins, macerou-se após a exposição ao solvente e à bile.

Embora o tratamento de dissolução de cálculos biliares pelo éter metil terc-butilico seja relativamente simples, deve ser realizado por uma equipe experiente. Há necessidade de atenção cuidadosa a pormenores importantes do procedimento. Isso inclui particularmente a medida meticulosa da quantidade apropriada a ser infundida e posteriormente a completa aspiração do solvente, em um ciclo que deve ser repetido, muitas vezes, por várias horas.

Algumas estratégias foram estabelecidas para reduzir o risco de toxicidade local e sistêmica com o emprego do éter metil terc-butilico (HELLSTERN et al, 1990). Para limitar os efeitos colaterais ao mínimo, sugere-se não prolongar a perfusão por mais de 12 horas. O tratamento lento e contínuo seria o melhor meio de prevenir efeitos paralelos indesejáveis.

Para encurtar o tempo do procedimento foi idealizada a infusão concomitante de um meio de contraste iodado, afim de facilitar a visão dos cálculos a serem dissolvidos (ZHOU et al, 1990).

A possibilidade de instilar éter metil terc-butilico através de cateterismo retrógrado do canal cístico por via transpapilar foi tentada como maneira de suprimir os riscos da abordagem transcutânea (LIGUORY et al, 1988; 1990). A dissolução dos cálculos dos ductos



biliares pode utilizar a esfínterectomia endoscópica e drenagem contínua da vesícula através da instalação de um cateter nasobiliar (MURRAY et al, 1988).

Embora muitos autores tenham empregado o éter metil terc-butilico em tratamento de dissolução de cálculos biliares por mais de seis horas, nós limitamos a duração dos nossos experimentos a duas horas. O procedimento de dissolução de cálculos biliares com solvente orgânicos por longos períodos de tempo pode diminuir a cooperação dos pacientes. Além disso, a possibilidade de surgirem efeitos colaterais fica potencialmente aumentada, com evidente prejuízo da relação custo/benefício do procedimento.

A maior desvantagem da terapêutica de dissolução ou de qualquer técnica que preserve a vesícula biliar é a recorrência (CHESLYN-CURTIS e RUSSELL, 1991). O controle radiológico do clareamento da vesícula não detecta pequenos fragmentos que possam agir como núcleo de formação de novos cálculos. A endoscopia da vesícula é um avanço, porém tecnicamente há dificuldade em se proceder a abordagem.

O tratamento de dissolução de cálculos biliares pode avançar através do desenvolvimento de novas técnicas (FROMM e MALAVOLTI, 1988). O aperfeiçoamento da capacidade das técnicas de imagem em prever a composição dos cálculos biliares (HICKMAN et al, 1986) deve ser tido como um passo fundamental.

Uma possibilidade de melhorar o sucesso da terapêutica

colelitólítica está afeita à sua aplicação precoce. Cálculos de formação recente são menos frequentemente calcificados. As populações com alto risco de formação de cálculos biliares devem ser continuamente rastreadas para a detecção de colelitíase e tratadas precocemente.

Futuros desenvolvimentos para aumentar o sucesso do tratamento de dissolução deverão ser correlatos com a associação de métodos químicos e técnicas mecânicas de tratamento, além da prevenção de recorrências e a síntese de novos agentes colelitolíticos. Além disso, métodos clínicos capazes de induzir a contração vesicular e evacuar a bile saturada tanto ajudaria a dissolução como tenderia a prevenir a colelitíase. Perturbações da função contrátil da vesícula biliar provavelmente representam um papel importante na patogênese dos cálculos biliares (LAMORTE et al, 1979).

A terapêutica de dissolução com solvente orgânicos parece um procedimento atrativo. É desejável que haja progresso continuo nas tentativas de desenvolvimento de novas e mais poderosas soluções colelitolíticas, que possam ser injetadas no interior da vesícula biliar e induzir a dissolução rápida dos cálculos. Soluções ideais devem ser caracterizadas por baixa toxicidade e capacidade de atuar sobre os demais componentes estruturais dos cálculos. Os princípios do tratamento devem ser baseados em dados sólidos, concernentes à patogênese, epidemiologia e história natural dos cálculos biliares.

Atualmente o tratamento de dissolução com solventes orgânicos

deve se restringir aos pacientes com risco potencial à anestesia cirúrgica, aos não candidatos à colecistectomia laparoscópica e aos resistentes à terapêutica oral após a litotripsia.

**CONCLUSÕES**

## CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos do presente estudo permite chegar-se às seguintes conclusões:

1. "In vitro", o éter metil terc-butílico dissolve a maioria dos cálculos biliares de colesterol com diâmetro inferior a 6 mm, em um período de duas horas de tratamento;

2. O éter metil terc-butílico dissolve poucos cálculos biliares de colesterol com diâmetro superior a 10 mm, em um período de duas horas de tratamento;

3. O éter metil terc-butílico não dissolve cálculos biliares pigmentares.

## SUMMARY

The efficiency of methyl tert-butyl ether, which is considered the best possible solvent for cholesterol gallstones, has been evaluated in the dissolution of gallstones "in vitro". The investigation has been made to determine the time of stone dissolution according to stone diameter. Fifty cholesterol and twelve pigment gallstones of different sizes obtained at cholecystectomy from more than 300 patients were subjected to the study. The samples were divided into cholesterol and pigment stones. Cholesterol stones were divided into five groups and pigment stones into four, according to maximum stone diameter. There were ten each of cholesterol stones: 2 mm, 4 mm, 6 mm, 10 mm and 20 mm; and three each of pigment stones: 1 mm, 2 mm, 3 mm and 4 mm. The test was performed in series. Single stones were placed into glass bottles which contained methyl tert-butyl ether in variable quantity, according to the stone size. The glass bottles were fit into an blood mixer instrument and gently stirred at 12 rpm to ensure the best contact of the stones with the solvent, during 120 minutes. After every 15 minutes of bottle stirring the procedure was interrupt and the maximum stone diameter was measured to determine the treatment efficiency. Methyl tert-butyl ether was effective in dissolving most (80% to 100%) of the cholesterol stones smaller than 6 mm in diameter and dissolving only few (20%) cholesterol stones larger than 10 mm, in 120 minutes. Methyl tert-butyl ether was not effective in dissolving pigment stones. It is concluded that methyl tert-butyl ether is effective in dissolving smaller cholesterol stones and it does not dissolve pigment stones. Only few cholesterol stones larger than 10 mm are completely dissolved by methyl tert-butyl ether in two hours "in vitro".

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, M.J.; MAY, G.R.; BORODY, T.J. et al. Methyl tertiary butyl ether rapidly dissolves gallstones in vitro and in vivo (Abstract). Hepatology, St. Louis, v. 3, p. 809, 1983(a).
2. ALLEN, M.J.; LARUSSO, N.F.; THISTLE, J.L. et al. Bile exclusion and stirring enhance cholesterol gallstone dissolution (Abstract). Gastroenterology, Philadelphia, v. 84, p. 1090, 1983(b).
3. ALLEN, M.J.; BORODY, T.J.; BUGLIOSI, T.F. et al. Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether: Preliminary observations. N. Engl. J. Med., Boston, v. 312, p. 217-220, 1985(a).
4. ALLEN, M.J.; BORODY, T.J.; BUGLIOSI, T.F. et al. Cholelitholysis using methyl tertiary butyl ether. Gastroenterology, Philadelphia, v. 88, p. 122-125, 1985(b).
5. BACHRACH, W.R.; HOFMANN, A.F. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. Dig. Dis. Sci., New York, v. 27, p. 737-856, 1982.
6. BELL, G.D.; WHITNEY, B.; DOWLING, R.H. Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid. Lancet, London, v. 2, p. 1203-1216, 1972.
7. BELL, G.D. Cholelitholytic agents. Pharmacol. Ther., Oxford, v. 23, p. 79-108, 1983.
8. BOONYAPISIT, S.T.; TROTMAN, B.W.; OSTROW, J.D. Unconjugated bilirubin, and the hydrolysis of conjugated bilirubin in gallbladder bile of patients with cholelithiasis. Gastroenterology, Philadelphia, v. 74, p. 70-74, 1978.
9. BOUCHIER, I.A.D. Non-cirurgical treatment of gallstones: many contenders but who win the crown? Gut, London, v. 29, p. 137-142, 1988.
10. BRANDON, J.C.; TEPLICK, S.K.; HASKIN, P.H. et al. Common bile duct calculi: updated experience with dissolution with methyl tertiary butyl ether. Radiology, Easton PA, v. 166, p. 665-667, 1988.



11. BUGLIOSI, T.F.; BORODY, T.J.; ALLEN, M.J. et al. Methyl tertiary butyl ether (MTBE) in expired air and methanol in blood do not reach potentially harmful levels after gallbladder and duodenal instillation of therapeutic doses of MTBE in dogs (Abstract). Gastroenterology, Philadelphia, v. 86, p. 1313, 1984.
12. CAREY, M.C.; SMALL, D.M. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile: relationship to gallstone formation and dissolution in man. J. Clin. Invest., New York, v. 61, p. 998-1026, 1978.
13. CHESLYN-CURTIS, S.; RUSSELL, R.C.G. New trends in gallstone management. Br. J. Surg., London, v. 78, p. 143-149, 1991.
14. COELHO, J.C.U.; FRARE, R.C.; ARCE, V.F.L. et al. Prevalência de litíase vesicular em Curitiba: avaliação ultrasonográfica. Rev. Assoc. Med. Brasil, São Paulo, v. 34, p. 169-172, 1991.
15. DAI, K.Y.; MONTET, J.C.; ZHAO, X.M. et al. Dissolving agents of human mixed cholesterol stones. Gastroenterol. Clin. Biol., Paris, v. 12, p. 312-319, 1988.
16. DANZINGER, R.G.; HOFMANN, A.F.; SCHOENFIELD, L.J. et al. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. N. Engl. J. Med., Boston, v. 286, p. 1-8, 1972.
17. DIPADOVA, C.; DIPADOVA, F.; MONTORSI, W. et al. Methyl tert-butyl ether fails to dissolve retained radiolucent common bile duct stones. Gastroenterology, Philadelphia, v. 91, p. 1296-1300, 1986.
18. DOWLING, R.H. Cholelithiasis: medical treatment. Clin. Gastroenterol., Philadelphia, v. 12, p. 125-178, 1983.
19. FAULKNER, D.J.; KOZAREK, R.A. Gallstones: fragmentation with a tunable dye laser and dissolution with methyl tert-butyl ether in vitro. Radiology, Easton PA, v. 170, p. 185-189, 1989.
20. FROMM, H.; ROAT, J.W.; GONZALES, V. et al. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic acid in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. Gastroenterology, Philadelphia, v. 85, p. 1257-1264, 1983.
21. FROMM, H. Gallstone dissolution therapy: current status and future prospects. Gastroenterology, Philadelphia, v. 91, p. 1560-1567, 1986.
22. FROMM, H.; MALAVOLTI, M. Dissolving gallstones. Adv. Intern. Med., Chicago, v. 33, p. 409-430, 1988.

23. GABASIO, S.; GANDINI, G.; BONARDI, L. et al. Valutazione clinica della colelitolisi chimica con MTBE nella litiasi delle vie biliari. Minerva Med., Torino, v. 77, p. 1957-1963, 1986.
24. GABASIO, S.; BONARDI, L.; COLOMBO, G. et al. Trattamento con metil-ter-butyl etere (MTBE) della calcolosi biliare colesterinica. Minerva Med., Torino, v. 78, p. 1721-1724, 1987.
25. GLENN, F. Silent gallstones. Ann. Surg., Philadelphia, v. 193, p. 251-252, 1981.
26. GRACIE, W.A.; RANSOHOFF, D.F. The natural story of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. N. Engl. J. Med., Boston, v. 307, p. 798-800, 1982.
27. GRIFFITH, S.L.; BURNEY, B.T.; FRY, F.J. et al. Experimental gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether (MTBE) and transcutaneous ultrasound energy. Invest. Radiol., Philadelphia, v. 25, p. 146-152, 1990.
28. HINE, L.K.; ARROWSMITH, J.B.; GALLO-TORRES, H.E. Monoctanoil-associated pulmonary edema. Am. J. Gastroenterol., New York, v. 83, p. 1128-1131, 1988.
29. HELLSTERN, A.; LEUSCHNER, M.; FRENK, A. et al. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether: how to avoid complications. Gut, London, v. 31, p. 922-925, 1990.
30. HICKMAN, M.S.; SCHWESINGER, W.H.; BOVA, J.D. et al. Computed tomographic analysis of gallstones: an in vitro study. Arch. Surg., Chicago, v. 121, p. 289-291, 1986.
31. HOFMANN, A.F.; SCHTEINGART, C.D.; VANSONNENBERG, E. et al. Contact dissolution of cholesterol gallstones with organic solvents. Gastroenterol. Clin. North Am., Philadelphia, v. 20, p. 183-199, 1991.
32. INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Commission on Nomenclature of Organic Chemistry. Nomenclature of Organic Chemistry: Sections A, B, C, D, E, F and H. New York: Pergamon Press, 1979.
33. KERN, F.J.R. Epidemiology and natural story of gallstones. Semin. Liver Dis., New York, v. 3, p. 87-96, 1983.
34. LAFERLA, G.; MCCULLOCH, A.; MURRAY, W.R. In-vivo chemical choledocholitholysis using MTBE. Br. J. Hosp. Med., London, v. 37, p. 163-164, 1987.
35. LAMORTE, W.W.; SCHOETZ, D.J.; BIRKETT, D.H. et al. The role of the gallbladder in the pathogenesis of cholesterol gallstones. Gastroenterology, Philadelphia, v. 77, p. 580-592, 1979.

36. LEUSCHNER, U.; BAUMGARTEL, H.; FISCHER, H. et al. The dissolution of CBD cholesterol and pigment stones with methyl tertiary-butyl ether (MTBE) en vivo and in vitro (Abstract). Gastroenterology, Philadelphia, v. 88, p. 1674, 1985.
37. LEUSCHNER, U.; ROTHE, W.; KLICIC, X. et al. Methyl-tert-butyl ether (MTBE) treatment of cholesterol stones: toxicity and dissolution of stone debris (Abstract). Gastroenterology, Philadelphia, v. 92, p. 1750, 1987.
38. LEUSCHNER, U.; HELLSTERN, A. Perkutan-transhepatische litholyse (PTL) mit methyl-tert-butyl-äther (MTBE): aktueller stand und zukunftsprospektiven. Internist, Berlin, v. 29, p. 788-791, 1988(a).
39. LEUSCHNER, U.; HELLSTERN, A.; WENDT, T. et al. Endoscopy of the gallbladder as a control of gallstone therapy with methyl-tert-butyl ether. Am. J. Gastroenterol., New York, v. 83, p. 169-172, 1988(b).
40. LEUSCHNER, U.; WOSIEWITZ, U.; BAUMGARTEL, H. et al. Dissolution of calcified cholesterol gallstones and of brown and black pigment stones of the gallbladder. Digestion, Basel, v. 39, p. 100-110, 1988(c).
41. LEUSCHNER, U.; HELLSTERN, A.; SCHMIDT, K. et al. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in 120 patients: efficacy and safety. Dig. Dis. Sci., New York, v. 36, p. 193-199, 1991.
42. LIGUORY, CL.; LEFEBVRE, J.F.; BONNEL, D. et al. Dissolution de la lithiase vésiculaire par le méthyl-tert-butyl-éther (MTBE). Presse Med., Paris, v. 17, p. 1683-1686, 1988.
43. LIGUORY, CL.; LEFEBVRE, J.F.; BONNEL, D. et al. Dissolution de la lithiase vésiculaire par le méthyl-tert-butyl-éther (MTBE). Chirurgie, Paris, v. 116, p. 237-242, 1990.
44. LITTLE, C.J.; DALE, A.D.; WHATLEY, J.A. Methyl tert.-butyl ether: a new chromatographic eluent. J. Chromatogr., Amsterdam, v. 169, p. 381-385, 1979.
45. LIMA, J.C.P.; BRIZOLARA, A.A.; TAVARES, D.C. et al. Estudo "post-mortem" da prevalência da litíase vesicular em uma população cirrótica. GED, São Paulo, v. 9, p. 166-170, 1990.
46. LU, D.S.K.; HO, C.S.; ALLEN, L.C. Gallstone dissolution in methyl tert-butyl ether after mechanical fragmentation: in vitro study. AJR, Baltimore, v. 155, p. 67-72, 1990.
47. MAKINO, I.; SHINOZAKI, K.; YOSHINO, K. et al. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. Jap. J. Gastroenterol., Tokyo, v. 72, p. 690-702, 1975.

48. MALET, P.E.; HUANG, G.; LONG, W.B. et al. The post-cholecistectomy interval influences the composition of common bile duct gallstones (Abstract). Hepatology, St. Louis, v. 2, p. 743, 1982.
49. MATON, P.N.; ISER, J.H.; REUBEN, A. et al. The final outcome of CDCA-treatment in 125 patients with radiolucent gallstones: factors influencing efficacy, withdrawal symptoms and side effects and post-dissolution recurrence. Medicine, Baltimore, v. 61, p. 85-96, 1982.
50. MAY, G.R. Solvent dissolution of gallstones. Radiology, Easton PA, v. 168, p. 331-332, 1988.
51. MCGAHAN, J.P.; TESLUK, H.; BROCK, J.M. et al. Dissolution of gallstones using methyl tertiary-butyl ether in animal model. Invest. Radiol., Philadelphia, v. 23, p. 599-603, 1988.
52. MCSHERRY, C.K.; FERSTENBERG, H.; CALHOUN, W.F. et al. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. Ann. Surg., Philadelphia, v. 202, p. 59-63, 1985.
53. MURRAY, W.R.; LAFERLA, G.; FULLARTON, G.M. Choledocholithiasis in vivo stone dissolution using methyl tertiary butyl ether (MTBE). Gut, London, v. 29, p. 143-145, 1988.
54. MURRAY, W.R. Infusion of methyl tertiary butyl ether in bile ducts of rabbits (Letter). Gut, London, v. 30, p. 1025, 1989.
55. NAKAIE, M.; BEVILACQUA, R.G.; BIROLINI, D. et al. Incidência de colelitíase em autópsias no Município de São Paulo. Rev. Paul. Med., São Paulo, v. 100, p. 11-15, 1982.
56. NELSON, P.E.; MOYER, T.P.; THISTLE, J.L. Gallstone dissolution in vitro using methyl tert-butyl ether: radiologic selection criteria. Gastroenterology, Philadelphia, v. 98, p. 1280-1283, 1990(a).
57. NELSON, P.E.; MOYER, T.P.; THISTLE, J.L. Dissolution of calcium bilirrubinate and calcium carbonate debris remaining after methyl tert-butyl ether dissolution of cholesterol gallstones. Gastroenterology, Philadelphia, v. 98, p. 1345-1350, 1990(b).
58. NEOPTOLEMOS, J.P.; HOFMANN, A.F.; MOOSSA, A.R. Chemical treatment of stones in the biliary tree. Br. J. Surg., London, v. 73, p. 515-524, 1986.
59. NEOPTOLEMOS, J.P. Choledocholithiasis (Letter). Gut, London, v. 29, p. 873, 1988.

60. NEOPTOLEMOS, J.P.; HALL, C.; O'CONNOR, H.J. et al. Methyl-tert-butyl-ether for treating bile duct stones: the British experience. Br. J. Surg., London, v. 77, p. 32-35, 1990.
61. OHKUBO, H.; OSTROW, J.D.; CARR, S.H. et al. Polymer networks in pigment and cholesterol gallstones assessed by equilibrium swelling and infrared spectroscopy. Gastroenterology, Philadelphia, v. 87, p. 805-814, 1984.
62. PALMER, K.R.; HOFMANN, A.F. Intraductal monoctanoïn for the direct dissolution of bile duct stones: experience in 343 patients. Gut, London, v. 27, p. 196-202, 1986.
63. PEINE, C.J.; PETERSEN, B.T.; WILLIAMS, HJ. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy and methyl tert-butyl ether for partially calcified gallstones. Gastroenterology, Philadelphia, v. 97, p. 1229-1235, 1989.
64. PEINE, C.G.; MAY, G.R.; NAGORNY, D.M. et al. Safety of same-day sequential of extracorporeal shock wave lithotripsy and dissolution of gallstones by methyl ter-butyl ether in dogs. Mayo Clin. Proc., Rochester, v. 65, p. 1564-1569, 1990.
65. PONCHON, T.; BAROUD, J.; PUJOL, B. et al. Renal failure during dissolution of gallstones by methyl-tert-butyl ether (Letter). Lancet, London, v. 2, p. 276-277, 1988.
66. PORTELLA, F.W.; GOMES, P.B.; FERNANDES, A.G. et al. Tratamento médico da litíase biliar (Tema livre). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA (26 : 1979 : Curitiba) e CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (2 : 1979 : Curitiba). Anais... Curitiba : Federação Brasileira de Gastroenterologia, 1979.
67. PORTELLA, F.W.; DURO, M.; GOMES, J. et al. Tratamento médico da litíase biliar com o ácido ursodesoxicólico (Tema livre). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEPATOLOGIA (8 : 1981 : Porto Alegre). Anais... Porto Alegre : Sociedade Brasileira de Hepatologia, 1981.
68. PORTELLA, F.W.; CREUZ, O. Litíase vesicular e colecistite crônica calculosa. In: COELHO, J.C.U. (Ed.) Aparelho digestivo: clínica e cirurgia, Rio de Janeiro : MEDSI, 1990, v. 2, p. 1027-1040.
69. RANSOHOFF, D.F.; GRACIE, W.A.; WOLFENSEN, L.B. et al. Prophylatic cholecistectomy or expectant management for silent gallstones. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v. 99, p. 199-204, 1983.
70. ROCHA, A. Litíase da vesícula biliar em material de autópsia no triângulo mineiro. Rev. Assoc. Méd. Brasil., São Paulo, v. 23, p. 196-198, 1977.

71. RODA, E.; BAZZOLI, F.; MORSELLI LABATE, A.M. et al. Ursodeoxycholic acid vs. chenodeoxycholic acid as cholesterol dissolving agents: a comparative randomized study. Hepatology, St. Louis, v. 2, p. 804-810, 1982.
72. ROEHRKASSE, R.; FROMM, H.; MALAVOLTI, M. et al. Gallstone dissolution treatment with a combination of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids: studies of safety, efficacy and effects on bile lithogenicity, bile acid pool and serum lipids. Dig. Dis. Sci., New York, v. 31, p. 1032-1040, 1986.
73. SACKMAN, M.; DELIUS, M.; SAUERBRUCH, T. et al. Shock-wave lithotripsy of gallstones: the first 175 patients. N. Engl. J. Med., Boston, v. 318, p. 393-397, 1988.
74. SAVOLAINEN, H.; PFAFFLI, P.; ELOVAARA, E. Biochemical effects of methyl tertiary-butyl ether in extended vapour exposure of rats. Arch. Toxicol., Berlin, v. 57, p. 285-288, 1985.
75. SAVOLAINEN, H. Renal failure during dissolution of gallstones (Letter). Lancet, London, v. 2, p. 515, 1988.
76. SARVA, R.P.; FARIVAR, S.; FROMM, H. et al. Study of the sensivity and specificity of computerized tomography in the detection of calcified gallstones wich appear radiolucent by conventional roentgenography. Gastrointest. Radiol., New York, v. 6, p. 165-167, 1981.
77. SAUERBRUCH, T.; DELIUS, M.; PAUMGARTNER, G. et al. Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. N. Engl. J. Med., Boston, v. 314, p. 818-822, 1986.
78. SALEN, G.; TINT, S. Noncirurgical treatment of gallstones. N. Engl. J. Med., Boston, v. 320, p. 665-666, 1989.
79. SALEN, G.; TINT, S.; SHEFER, S. Treatment of cholesterol gallstones with litholytic bile acids. Gastroenterol. Clin. North Am., Philadelphia, v. 20, p. 171-182, 1991.
80. SARAYA, A.; RAI, R.R.; TANTON, R.K. Experience with MTBE as solvent for common bile duct stones in patients with T-tube in situ. J. Gastroenterol Hepatol., Melbourne, v. 5, p. 130-134, 1990.
81. SCHOENFIELD, L.J.; LACHIN, J.M. The Steering Comitee: chenodiol (chenodeoxycholic acid) for dissolution of gallstones. The National Cooperative Gallstone Study. A controlled trial of efficacy and safety. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v. 95, p. 257-282, 1981.
82. SHUSTACK, A.; NOSEWORTHY, T.W.; JOHNSTON, R.G. et al. Non cardiogenic pulmonary edema during intrabiliary infusion of monoctanooin. Crit. Care Med., Baltimore, v. 14, p. 659-660, 1986.

83. SMITH, B.F.; LAMONT, J.T. Identification of gallbladder mucin-bilirubin complex in human cholesterol gallstone matrix: effects of reducing agents on in vitro dissolution of matrix and intact gallstones. J. Clin. Invest., New York, v. 76, p. 439-445, 1985.
84. SMITH, B.F. Effect of laser fragmentation of cholesterol and mixed gallstones on in vitro dissolution in methyl tert-butyl ether. Dig. Dis. Sci., New York, v. 35, p. 236-241, 1990.
85. SUTOR, D.J.; WOOLEY, S.E. A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries. Gut, London, v. 12, p. 55-64, 1971.
86. TAZUMA, S.; NAKAI, S.; MIZUNO, S. et al. A new approach for acute cholecystitis combined with rapid dissolution therapy of radiolucent gallstones using methyl tert-butyl ether (MTBE) (Abstract). Gastroenterology, Philadelphia, v. 94, p. A599, 1988.
87. TEPLICK, S.K.; HASKIN, P.H.; GOLDSTEIN, R.C. et al. Common bile ducts stone dissolution with methyl tertiary butyl ether: experience with three patients. AJR, Baltimore, v. 148, p. 372-374, 1987.
88. THISTLE, J.L.; HOFMANN, A.F. Efficacy and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones. N. Engl. J. Med., Boston, v. 289, p. 655-659, 1973.
89. THISTLE, J.L.; CARSON, G.L.; HOFMANN, A.F. et al. Monooctanoic acid, a dissolution agent for retained cholesterol bile duct stones: physical properties and clinical application. Gastroenterology, Philadelphia, v. 78, p. 1016-1022, 1981.
90. THISTLE, J.L. Ursodeoxycholic acid treatment of gallstones. Semin. Liver Dis., New York, v. 3, p. 146-156, 1983.
91. THISTLE, J.L.; BORODY, T.J.; ALLEN, M.J. et al. Dissolution of cholesterol gallstones in the gallbladder and bile duct stones in humans using methyl tertiary-butyl ether (Letter). Hepatology, St. Louis, v. 4, p. 1058, 1984.
92. THISTLE, J.L. Direct contact dissolution of gallstones. Semin. Liver Dis., New York, v. 7, p. 311-316, 1987.
93. THISTLE, J.L.; MAY, G.R.; BENDER, C.E. et al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter. N. Engl. J. Med., Boston, v. 320, p. 633-639, 1989.
94. THISTLE, J.L. Topical dissolution treatment of cholesterol gallstones with methyl tert-butyl ether. Semin. Liver Dis., New York, v. 10, p. 187-190, 1990.

95. TINT, G.S.; SALEN, G.; COLALILLO, A. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v. 97, p. 351-356, 1982.
96. TRITAPEPE, R.; POZZI, C.; CASPANI, P. et al. Unexpected dilatation of the common bile ducts after methyl tertiary butyl ether (MTBE) in rabbits: possible implications to findings in man. Gut, London, v. 30, p. 206-212, 1989.
97. TROTMAN, B.W.; PATELLA, E.J.; SOLOWAY, R.D. et al. Evaluation of radiographic lucency or opaqueness of gallstones as a means of identifying cholesterol or pigment stones. Gastroenterology, Philadelphia, v. 68, p. 1563-1566, 1975.
98. TROTMAN, B.W.; MORRIS, T.A.; SANCHEZ, H.M. et al. Pigment versus cholesterol cholelithiasis: identification and quantification by infrared spectroscopy. Gastroenterology, Philadelphia, v. 72, p. 495-498, 1977.
99. VANSONNENBERG, E.; HOFMANN, A.F.; NEOPTOLEMOS, J. et al. Gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether via percutaneous cholecystostomy: success and caveats. AJR, Baltimore, v. 146, p. 865-867, 1986.
100. VANSONNENBERG, E.; CASOLA, G.; ZAKKO, S.F. et al. Gallbladder and bile duct stones: percutaneous therapy with primary MTBE dissolution and mechanical methods. Radiology, Easton PA, v. 169, p. 505-509, 1988.
101. WALKER, J.W. The removal of gallstones by ether solution. Lancet, London, v. 1, p. 874-875, 1891.
102. WILLIAMS, H.J.JR.; BENDER, C.E.; LEROY, A.J. Dissolution of cholesterol gallstones using methyl tert-butyl ether. Cardiovasc. Intervent. Radiol., New York, v. 13, p. 272-277, 1990.
103. ZHOU, J.; LEE, S.H.; RAWAT, B. et al. Iodinated contrast medium as an aid to gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether: in vitro study. Radiology, Easton PA, v. 175, p. 479-482, 1990.